

ASSOCIATION MAROCAINE DE FORMATION CONTINUE EN ALLERGOLOGIE

AMAFORCAL

XIIèmes JOURNEES DE FMC EN ALLERGOLOGIE

Allergies Respiratoires et Cutanées

RABAT 27 – 28 Mai 2006

RESUMES DE COMMUNICATIONS

LES CELLULES STRUCTURALES ET LEUR RÔLE DANS LE REMODELAGE OBSERVÉ DANS L'ASTHME

Dr Jamila Chakir.

Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie, Sainte-Foy, Québec.

Dès les premières manifestations de l'asthme, la muqueuse bronchique présente un infiltrat de cellules inflammatoires (lymphocytes, éosinophiles. Ces cellules sont en état d'activation et produisent un large éventail de cytokines et médiateurs qui peuvent changer le comportement fonctionnel et phénotypique des cellules résidentes. Ces cellules résidentes (les cellules épithéliales, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses), en plus de leur rôle dans la réparation du tissu, sont elles-mêmes une source importante de cytokines et jouent un rôle actif dans l'amplification de la réponse immune ce qui suggère leur implication dans le maintien et la chronicité de l'inflammation. Ces cellules sont aussi impliquées dans les changements structuraux observés dans l'asthme comme la fibrose sous-épithéliale. Nous nous intéressons aux mécanismes cellulaires et moléculaires qui relie l'inflammation et le remodelage de la muqueuse bronchique. Notre objectif est d'étudier les liens possibles entre les cellules résidentes et les cellules inflammatoires infiltrant la muqueuse bronchique. Nous avons montré que les fibroblastes bronchiques d'asthmatiques ont un phénotype altéré. Elles produisent moins de métalloprotéinases que les fibroblastes normaux et phagocytent moins le collagène, ce qui suggère un défaut dans la dégradation du collagène dans l'asthme. Nous avons également montré que l'IL-17, une cytokine produite par les lymphocytes T, est augmentée dans l'asthme et qu'elle module la synthèse des cytokines profibrotiques (IL-6, IL-11) par les fibroblastes bronchiques chez les asthmatiques. En utilisant un modèle de muqueuse bronchique produit par ingénierie tissulaire. Nous avons démontré que les cellules épithéliales d'asthmatiques perdaient la capacité de se différencier comme les cellules de sujets sains. Nous avons également montré que les cellules résidentes d'asthmatiques permettaient l'orientation de la réponse inflammatoire vers une réponse Th2. Les cellules structurales jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent ces cellules permettront d'envisager de nouvelles orientations thérapeutiques qui viseront la prévention, le traitement et peut être la correction des anomalies de la structure bronchique.

LE REMODELAGE BRONCHIQUE, UNE CARACTÉRISTIQUE PHYSIOPATHOLOGIQUE DE L'ASTHME

Dr Jamila Chakir. Centre de recherche de l'Hôpital Laval, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie, Sainte-Foy, Québec.

L'asthme est une maladie bronchique caractérisée par sa chronicité et la variabilité des symptômes. La reconnaissance du rôle de l'inflammation dans la physiopathologie de l'asthme et de ses conséquences à long terme a conduit à l'évaluation des bases cellulaires de cette maladie [1]. L'inflammation est un processus très bien orchestré qui fait partie des mécanismes de défense naturels. Le rôle de l'inflammation est d'éliminer l'agent agresseur, de stopper l'atteinte tissulaire et, par la suite, de rétablir l'homéostasie et la fonction du tissu. Cependant, dans certaines circonstances, l'équilibre homéostatique est rompu entraînant une anarchie dans la réparation et par la même occasion une chronicité de l'inflammation et une atteinte fonctionnelle du tissu. Les événements cellulaires responsables de ces désordres sont inconnus. Le maintien de l'intégrité tissulaire se fait via une régulation continue entre les cellules résidentes. Dans l'asthme, la muqueuse bronchique subit des altérations structurales importantes caractérisées entre autres par une desquamation de l'épithélium, une hyperplasie et hypertrophie du muscle lisse et par une fibrose sous-épithéliale [2].

Les cellules résidentes (cellules épithéliales, fibroblastes et cellules musculaires lisses) jouent un rôle essentiel dans la réparation du tissu. De plus, elles produisent de nombreuses cytokines et jouent un rôle actif dans la modulation de la réponse immune ce qui suggère leur implication dans le maintien et la chronicité de l'inflammation [3]. Ces cellules sont aussi impliquées dans les changements structuraux observés dans la muqueuse bronchique des asthmatiques. Il a été démontré qu'il y a une corrélation entre le nombre de ces cellules et l'épaississement de la membrane basale [4]. Ce qui suggère que ces cellules jouent un rôle important dans ce processus.

Les cytokines et les médiateurs libérés par les cellules inflammatoires et par les cellules structurales et les interactions intercellulaires jouent probablement un rôle important dans la pathophysiologie de l'asthme (figure-1). Ils peuvent stimuler les cellules structurales à libérer les molécules de la matrice extracellulaire et en modifier les propriétés, à modifier leur phénotype et leurs fonctions et à les faire proliférer. Nous avons étudié la fonction des cellules résidentes dans l'asthme. Nous avons comparé la fonction des fibroblastes bronchiques obtenus à partir de biopsies bronchiques de sujets asthmatiques et de sujets normaux [5]. La caractérisation de ces cellules montre que les fibroblastes d'asthmatiques ont une plus grande capacité de contracter un gel flottant de collagène que les fibroblastes normaux suggérant que ces cellules proviennent d'un tissu en voie de cicatrisation [6]. Cependant, leur potentiel prolifératif est moins important que celui des fibroblastes de sujets normaux. Le TGF β et l'acide rétinoïque induisent une inhibition de la prolifération des deux types de fibroblastes. Par contre, la dexaméthasone stimule la prolifération des fibroblastes d'asthmatiques alors qu'elle inhibe celle des normaux [7].

Nous avons également démontré que les voies de dégradation du collagène (intra et extra cellulaires) sont altérées chez les fibroblastes bronchiques d'asthmatiques [8]. En effet, la capacité phagocytaire des fibroblastes de sujets asthmatiques est réduite et ils produisent moins de metalloproteinase-2 que les fibroblastes de sujets normaux.

Ce qui suggère un défaut dans la dégradation du collagène dans l'asthme. L'interleukine-4, la cytokine type de l'asthme augmente la production de collagène chez les fibroblastes bronchiques de sujets asthmatiques [9]. Nous avons également montré que la production des protéoglycans est modifiée chez les fibroblastes d'asthmatiques [10]. Ces résultats suggèrent que les fibroblastes d'asthmatiques ont un phénotype altéré comparés à ceux de sujets normaux et que ces différences se conservent même après leur culture. Nous avons également montré que l'IL-17, une cytokine produite par les lymphocytes T, est augmentée dans l'asthme et qu'elle module la synthèse des cytokines profibrotiques (IL-6, IL-11) par les fibroblastes bronchiques chez les asthmatiques [11]. En utilisant un modèle de muqueuse bronchique produit par ingénierie tissulaire. Nous avons démontré que les cellules épithéliales d'asthmatiques perdaient la capacité de se différencier comme les cellules de sujets sains.

Nous avons également montré que les cellules résidentes d'asthmatiques permettaient l'orientation de la réponse inflammatoire vers une réponse Th2 [12]. Les cellules structurales jouent donc un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme. La compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent ces cellules permettront d'envisager de nouvelles orientations thérapeutiques qui viseront la prévention, le traitement et peut être la correction des anomalies de la structure bronchique.

Ces anomalies structurales de la bronche semblent en grande partie irréversibles et pourraient être responsables de la persistance de l'hyperréactivité bronchique. Ces anomalies peuvent apparaître très tôt. En effet, nous avons montré que chez les sujets non-asthmatiques atteints de rhinite allergique, il y a une inflammation de type éosinophilique lors de l'exposition aux allergènes avec surtout une production de l'interleukine-5 [13]. Cette inflammation s'accompagne d'un début de modification de la structure avec un dépôt focal de collagènes de type I et III et de fibronectin [14]. Ceci suggère, qu'il y a un lien entre l'inflammation et le remodelage bronchique.

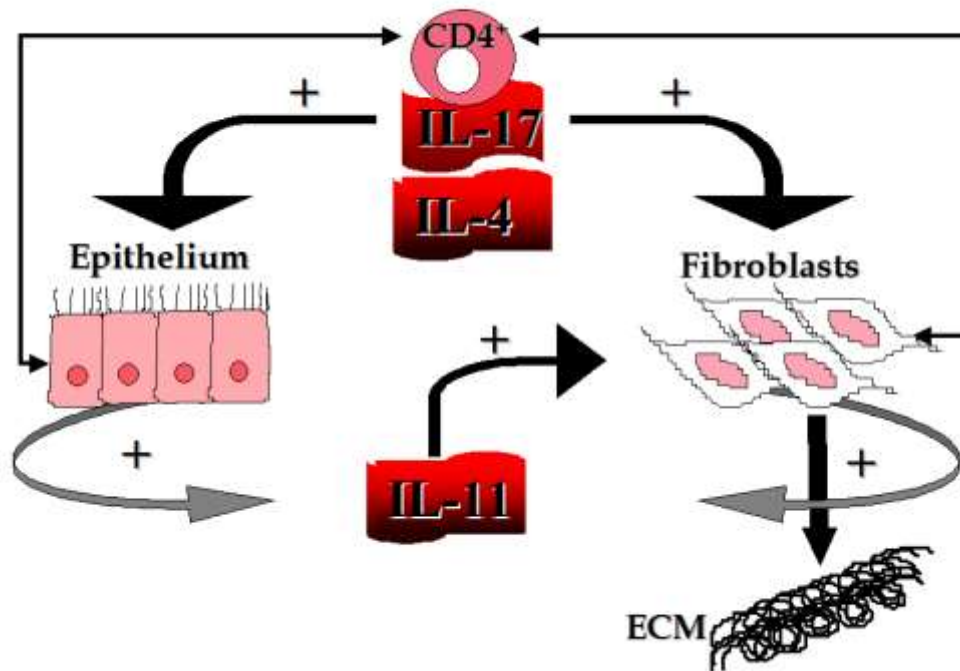


Figure-1 : les cytokines produites par les cellules inflammatoires infiltrant la muqueuse bronchique des asthmatiques peuvent stimuler les cellules structurales pour à la fois produire des cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrogéniques

Les corticostéroïdes inhalés constituent la base du traitement de l'asthme. Leurs effets thérapeutiques sont principalement attribuables à leur action anti-inflammatoire. Cependant leur efficacité pour contrôler le remodelage bronchique est controversée. Ceci est probablement dû au manque de standard de mesure du remodelage et aussi aux variations de la durée et des doses étudiées[15; 16]. Nous avons montré qu'un traitement avec de fortes doses de corticostéroïdes inhibe l'inflammation bronchique chez des sujets asthmatiques légers mais n'affecte pas le remodelage bronchique, mesuré par le dépôt de collagène sous la membrane basale [17]. Ceci a été confirmé chez les patients souffrant d'asthme modéré à sévère. En effet chez ces patients, le dépôt de collagène ainsi que les cytokines fibrogéniques comme le TGF- β ne sont pas diminués après traitement aux corticostéroïdes [2]. Cette observation est consolidée par une étude récente de Bergeron et al. qui ont montré que chez des sujets asthmatiques légers à modérés, les corticostéroïdes n'ont pas d'effet sur la déposition du collagène et sur l'expression du TGF- β au niveau des voies aérienne centrales et périphériques [18]. D'autres études fondamentales et cliniques sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes qui régissent le remodelage bronchique dans l'asthme et pour mieux développer des thérapies qui vont prévenir les modifications structurales de la bronche.

REFERENCES

1. Lemanske RF, Jr., Busse WW. 6. Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S502-S519.
2. Chakir J, Shannon J, Molet S, Fukakusa M, Elias J, Laviolette M, Boulet LP, Hamid Q. Airway remodeling-associated mediators in moderate to severe asthma: effect of steroids on TGF-beta, IL-11, IL-17, and type I and type III collagen expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:1293-8.
3. Gauldie J, Jordana M, Cox G, Ohtoshi T, Dolovich J, Denburg J. Fibroblasts and other structural cells in airway inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:S14-S17.
4. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3:507-11.
5. Chakir J, Dubé J, Laviolette M, Goulet F, Germain L, Auger F, Boulet L-P. Isolation and characterization of human airway fibroblasts in culture. In: Chung KF, Adcock IM, eds. *Methods in Molecular Medicine: Asthma*. NJ: Humana Press, 1999: 53-65.
6. Goulet F, Boulet L-P, Chakir J, Tremblay N, Dubé J, Laviolette M, Boutet M, Xu W, Germain L, Auger FA. Morphologic and functional properties of bronchial cells isolated from normal and asthmatic subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15:312-8.
7. Dubé J, Chakir J, Laviolette M, Saint-Martin S, Boutet M, Desrochers C, Auger F, Boulet LP. In vitro procollagen synthesis and proliferative phenotype of bronchial fibroblasts from normal and asthmatic subjects. *Lab Invest* 1998; 78:297-307.
8. Laliberté R, Rouabhia M, Bossé M, Chakir J. Decreased capacity of asthmatic bronchial fibroblasts to degrade collagen. *Matrix Biol* 2001; 19:743-53.
9. Bergeron C, Pagé N, Joubert P, Barbeau B, Hamid Q, Chakir J. Regulation of procollagen I (a1) by interleukin-4 in human bronchial fibroblasts: a possible role in airway remodelling in asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1389-97.
10. Westergren-Thorsson G, Chakir J, Lafrenière-Allard MJ, Boulet LP, Tremblay GM. Correlation between airway responsiveness and proteoglycan production by bronchial fibroblasts from normal and asthmatic subjects. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34:1256-67.
11. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Pagé N, Olivenstein R, Elias J, Chakir J. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:430-8.
12. Chakir J, Pagé N, Hamid Q, Laviolette M, Boulet LP, Rouabhia M. Bronchial mucosa produced by tissue engineering: a new tool to study cellular interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:36-40.
13. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:904-10.
14. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, Laliberté R, Dubé J, Boulet L-P. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996; 75:735-44.

15. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ, Yamashiro Y, Uchida K, Hosaka K, Isogai S. Inhaled corticosteroid reduced *lamina reticularis* of the basement membrane by modulation of insulin-like growth factor (IGF)-I expression in bronchial asthma. Clin Exp Allergy 1998; 28:568-77.
16. Jeffery PK, Godfrey RW, Ädelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. Am Rev Respir Dis 1992; 145:890-9.
17. Boulet LP, Turcotte H, Laviolette M, Naud F, Bernier MC, Martel S, Chakir J. Airway hyperresponsiveness, inflammation, and subepithelial collagen deposition in recently diagnosed versus long-standing mild asthma. Influence of inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1308-13.
18. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, Newman K, Dhanda R, Servi RJ, Ludwig MS, Hamid Q. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. J Allergy Clin Immunol 2005; 116:983-9.

CONSÉQUENCES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET CLINIQUES DU REMODELAGE BRONCHIQUE.

Dr Khalil LADHA.

Pédiatrie , Pneumo-allergologie.
Hôpital Civil. CHU Charleroi. ISPPC, Belgique.

Etat de la question

L'asthme se caractérise par une inflammation chronique des voies aériennes suivie d'un rétablissement. Les altérations de la structure des voies respiratoires (VR) qui en découlent sont la fibrose, l'accroissement du muscle lisse, l'accroissement de la masse glandulaire muqueuse et de la zone vasculaire. Ce processus est appelé « remodelage des voies respiratoires ». Les mécanismes impliqués seraient des phénomènes de dédifférenciation, de migration et de re-différenciation anormales des cellules des VR, combinés à des modifications de la déposition dans le tissu conjonctif contribuant à altérer la structure et la fonction des VR. La paroi des VR des asthmatiques est caractérisée par une épaisseur accrue, se traduisant par une réduction marquée et permanente du calibre des VR. Il peut en découler une augmentation de la résistance (R) des VR à l'écoulement gazeux, en particulier lorsqu'il y a contraction bronchique et hyperréactivité bronchique. Cette R est encore augmentée par la présence de quantités accrues de sécrétion muqueuse et d'exsudat inflammatoire bloquant le passage des VR et provoquant une augmentation de la tension superficielle, ce qui facilite la fermeture des VR.

Caractéristiques du remodelage

- 1) Hypertrophie et hyperplasie du muscle lisse bronchique : 3 à 4 x volume musculaire bronches proximales et périphériques
- 2) Les bronches périphériques de l'asthmatique contrairement au non - asthmatique peuvent contenir des glandes muqueuses. Dans les cas d'asthme fatal, les glandes sont plus nombreuses dans la sous-muqueuse que chez les sujets normaux d'où production excessive de mucus. Cellules caliciformes épithéliales en plus grand nombre. Bouchons muqueux retrouvés au niveau des VR de tout calibre. Clearance mucociliaire diminuée. 50% des VR peuvent être fermées dans l'asthme fatal.
- 3) Epaissement de la membrane réticulaire basale : dépôt de réticuline. Dans l'asthme, dépôt d'Ig et/ou de collagène, de fibrinopectine. La réticuline additionnelle pourrait être produite par des myofibroblastes activés. La fibrose sous – épithéliale est aussi observée chez les patients atteints de rhinite.
- 4) Le système microvasculaire de la muqueuse des bronches des asthmatiques comporte des brèches sous – épithéliales inexistantes chez le sujet normal. Vascularité augmentée à 3,3% comparée à 0,6% normalement. Effet bénéfique des corticoïdes inhalés qui diminuent la vascularité.

- 5) Les composants de la matrice extracellulaire ont leur activité qui est dérégulée. Hyperplasie des fibres de collagène qui sont ordonnées de façon irrégulière. Collagène augmenté en quantité chez les asthmatiques. Implications fonctionnelles possibles de cette « formation cicatricielle ». L'élastine est une protéine réticulaire. Les fibres élastiques sous – épithéliales sont augmentées, parcellaires, enchevêtrées et épaissies et ne se contactent plus de manière réversible. C'est souvent le cas dans l'asthme grave.

Implication des cellules inflammatoires

Les cellules résidentes telles que cellules épithéliales, fibroblastes, contribuent à l'altération de l'homéostasie de la matrice extracellulaire en libérant des facteurs de croissance à l'activité paracrine et autocrine : TGF- β , EGF, FGF, PDGF, endothéline. Augmentation de la synthèse et la déposition des composants de la matrice extracellulaire. Rôle des éosinophiles et des macrophages.

Physiopathologie respiratoire fonctionnelle

Hyperréactivité bronchique et obstruction bronchique augmentées.
Augmentation de l'asynchronisme ventilatoire.
Déplacement du point d'égalité pression (PEP) et accentuation de la compression dynamique des bronches.
Composante irréversible de la fonction respiratoire : déclin accentué du VEMS chez l'asthmatique par rapport au sujet normal.

Quel traitement ?

Les corticoïdes inhalés semblent être efficaces dans le ralentissement du processus inflammatoire chronique et donc du remodelage bronchique sans que nous soyons assurés d'une guérison à long terme. Les ICS sont particulièrement efficaces sur l'inflammation des petites VR et ont donc également leur place de choix dans le traitement de l'asthme du nourrisson et de l'enfant. Les effets secondaires du traitement par ICS au long cours, 20 à 30 ans ne sont pas encore connus exactement mais ils existent. Il y a donc une nécessité de mise au point de traitements plus spécifiques.

CONSEQUENCES ANATOMO- CLINIQUES DU REMODELAGE BRONCHIQUE DANS L'ASTHME DE L'ADULTE. PEUT-ON LE PREVENIR ?

Pr El Fassy Fihry M.T.
Service de Pneumologie, Hôpital Ibn Sina, Rabat.

L'asthme est une affection inflammatoire chronique des voies aériennes et du parenchyme pulmonaire¹. Différentes études cliniques ont établi que, malgré un traitement par les corticoïdes bien conduit, entre 5 et 10 % de patients asthmatiques présentent un déclin progressif et irréversible de leur fonction respiratoire². À cette évolution péjorative peut se surajouter une obstruction bronchique irréversible, responsable d'une insuffisance respiratoire chronique et d'un handicap fonctionnel parfois sévère. Ce sont ces cas qui rendent compte de la plus grande partie des coûts liés à l'asthme, coûts directs en rapport avec l'hospitalisation et le traitement médical, ou coûts indirects, liés pour l'essentiel à l'absentéisme scolaire ou professionnel³. La survenue de ces altérations fonctionnelles respiratoires serait la conséquence d'un épaississement progressif de la paroi bronchique. Ces changements de structure sont appelés "remodelage des voies aériennes". Dans l'asthme, les grosses voies aériennes tout comme les petites voies sont structurellement altérées ; l'atteinte des petites voies aériennes se retrouve surtout chez des asthmes sévères. Ces remaniements de la paroi bronchique, touchent une partie des sujets asthmatiques. Ces altérations sont responsables d'un déclin progressif et irréversible de la fonction respiratoire et de la constitution d'un trouble ventilatoire obstructif irréversible et résistant aux traitements conventionnels, notamment aux corticoïdes. L'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires qui gouvernent ces altérations tissulaires est l'étape indispensable à l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques préventives et/ou curatives⁴.

Caractéristiques histopathologiques dans l'asthme

Dans le poumon normal, la muqueuse bronchique est fine, tapissée de cellules ciliées permettant le transport vers la glotte des particules inhalées, et de cellules caliciformes sécrétant le mucus. La musculature lisse est distribuée dans tout l'arbre bronchique et prédomine dans les petites voies aériennes et les bronchioles. Un certain degré de contraction de la musculature lisse permet aux voies aériennes de maintenir leur tonus et d'éviter un collapsus dynamique, en particulier lors de l'effort. A partir de la 17^e génération bronchique, les premières alvéoles apparaissent sur les parois des bronchioles respiratoires pour former l'acinus. Les cellules inflammatoires y sont rares. Sur le plan histopathologique, le remodelage bronchique va se caractériser par une desquamation de l'épithélium accompagnée d'une augmentation de l'espace situé entre les cellules épithéliales basales, une hypertrophie et une hyperplasie du muscle lisse, une hypertrophie des cellules glandulaires, associée à une hypersécrétion de mucus et à une fragmentation des fibres d'élastine du tissu conjonctif.

Un épaissement de la membrane basale, accompagné d'une fibrose sous-épithéliale, caractérisée par un dépôt de collagène, de ténascine et de fibronectine avec une augmentation du nombre

de fibroblastes et de myofibroblastes est également observé. Ces modifications structurales sont observées dans les bronches segmentaires et semblent spécifiques de l'asthme.

Modifications de structure dans le remodelage des voies aériennes ⁵⁻⁷?

1. Modifications de l'épithélium : Dans l'asthme, on considère que l'épithélium des voies aériennes est fragile et plus facilement interrompu, ce qui conduit à des zones dénudées souvent observées dans l'asthme aigu grave. Il existe une hyperplasie des cellules caliciformes.

2. Dépôts dans la matrice extracellulaire : On retrouve des altérations de la masse et de la composition du réseau de polysaccharides et de protéines des structures fibreuses. Un dépôt excessif de collagène interstitiel et d'autres composants de la matrice extracellulaire tels que la fibronectine est observé sous la [membrane basale](#), entraînant un épaissement de celle-ci. Cet épaissement sous-membranaire est très typique dans l'asthme.

3. Métaplasie muqueuse : Il existe une métaplasie de la muqueuse épithéliale et une hyperplasie avec hypertrophie des glandes sous-muqueuses. On observe une augmentation du nombre et de la taille des cellules sécrétant le mucus, ce qui conduit à un élargissement de ces glandes trachéo-bronchiques. La métaplasie et l'hyperplasie de la muqueuse épithéliale sont présentes à la fois dans les voies aériennes centrales et périphériques.

4. Augmentation de la masse musculaire lisse : La quantité de muscle lisse présente dans les voies aériennes centrales et périphériques est augmentée. Des données obtenues après autopsies suggèrent la possibilité qu'il existe surtout une hyperplasie dans les grosses voies aériennes centrales tandis que les petites voies aériennes seraient le siège d'une hypertrophie avec peu d'hyperplasie^{8,9}.

5. Remodelage vasculaire ¹⁰: On observe une augmentation de la surface des vaisseaux sanguins des voies aériennes par rapport à des sujets contrôles. Ceci pourrait être dû à une formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

6. Recrutement des cellules inflammatoires : Le recrutement des cellules inflammatoires dans la sous-muqueuse des voies aériennes est très typique : ce sont des éosinophiles et des cellules lymphocytaires de type CD4+, avec une augmentation des mastocytes.

Mécanismes du remodelage : 2 hypothèses

:

- Pour la première, le remodelage serait indépendant et parallèle au processus inflammatoire et/ou serait le résultat de la réponse à ce processus inflammatoire. La présence d'un remodelage dans l'asthme très précoce de jeunes enfants est un argument important plaidant en faveur de cette hypothèse. L'épithélium constituerait le site d'initiation de ce processus. L'épithélium contribue à la programmation de la croissance normale de l'épithélium et des cellules dans la sous-muqueuse à la naissance. Il pourrait y avoir un défaut de l'épithélium à supprimer cette fonction.
- L'autre hypothèse relie le processus inflammatoire au remodelage. L'inflammation chronique provoquée par des processus allergiques pourrait en même temps activer le remodelage. Dans l'asthme, la réparation de l'épithélium fait intervenir des libérations de cytokines (e.g. les cytokines de type Th2 IL-13 et IL-9) et de facteurs de croissance (TGF-beta, transforming-growth factor beta, ou EGF, [epidermal growth factor](#)) qui influencent les myofibroblastes sous-épithéliaux ou les cellules musculaires lisses ou les cellules caliciformes.

Corrélations physiopathologiques

Le remodelage des voies aériennes est susceptible d'agir sur 3 aspects physiopathologiques :

- 1) **l'hyperréactivité des voies aériennes,**
- 2) **l'obstruction bronchique chronique,**
- 3) **la perte de distensibilité des voies aériennes et des poumons.**

L'épaississement de la paroi des voies aériennes, les dépôts dans la matrice extracellulaire et l'augmentation des glandes muqueuses contribuent à l'hyperréactivité des voies aériennes par l'intermédiaire de considérations géométriques: il existe alors un rétrécissement exagéré des voies aériennes pour un même degré de raccourcissement du muscle lisse. Ce mécanisme serait plus prononcé dans les petites voies aériennes. Une obstruction permanente des voies aériennes peut résulter d'une obstruction intra-luminale aussi bien que d'un épaississement de la paroi. Une augmentation de la quantité de muscle lisse pourrait signifier, quant à elle, une plus grande capacité de la réponse contractile, contribuant ainsi à l'hyperréactivité bronchique observée dans l'asthme. Toutefois, on ne sait pas si plus de muscle signifie forcément plus de réponse contractile. Des modifications du comportement pharmacologique du muscle lisse des voies aériennes pourraient également contribuer à une moindre réversibilité de l'obstruction bronchique après bronchodilatateurs tels que des B2-agonistes, de même que la distribution de la fibrose sous-épithéliale.

Mesure du remodelage des voies aériennes en clinique

Il n'existe pas de méthode clinique satisfaisante pour mesurer le remodelage des voies aériennes, excepté à partir de prélèvements directs de voies aériennes ou de poumons (par fibroscopie bronchique et biopsies des bronches). Quelques informations peuvent être obtenues grâce au scanner thoracique, notamment en ce qui concerne l'épaississement des voies aériennes intrapulmonaires et la présence d'une obstruction des petites voies aériennes. Une évaluation par Scanner du remodelage bronchique dans l'asthme de l'enfant a été faite par l'équipe de Pédiatrie de Paris (Necker) et de Lille publiée dans le JACY en 2005 a mis en évidence une corrélation significative entre le score radiologique et l'épaississement de la membrane basale d'une part et le NO bronchique d'autre part^{11,12}. C'est l'une des premières études pédiatriques suggérant une corrélation entre signes radiologiques et paramètres du remodelage bronchique. Les scanners de nouvelle génération laissant augurer une définition améliorée et une exposition aux rayons moindre, cette technique non invasive paraît être une méthode intéressante d'évaluation du remodelage bronchique.

Aspects thérapeutiques

Le remodelage est donc un aspect très important de la pathologie de l'asthme, qui contribue à l'obstruction bronchique chronique de ces patients. Est-ce-qu'on peut l'arrêter ou le renverser? Est-ce-qu'on pourrait le prévenir ? Des doutes existent quant à l'intérêt des corticostéroïdes inhalés pour réduire le remodelage des voies aériennes^{2,13}. On retrouve des arguments indirects pour penser que le traitement de l'asthme à un stade précoce avec des anti-inflammatoires comme les corticostéroïdes inhalés peut prévenir le développement du remodelage. Ainsi dans ces études, on retrouve une amélioration du VEMS et une réduction des exacerbations. Il reste à démontrer qu'il y a eu un renversement du remodelage chez ces asthmatiques qui sont à un stade précoce de leur maladie. On retrouve des études qui démontrent une réduction de l'épaississement de la sous-membrane et de l'inflammation cellulaire après un traitement de corticoïdes inhalés de plusieurs mois, mais on connaît bien moins l'effet sur d'autres aspects du remodelage. D'autres études ont montré peu d'effet des corticoïdes inhalés sur l'épaississement de la sous-membrane. Néanmoins, il est important d'avoir un traitement de fond avec des anti-inflammatoires pour les asthmatiques et aussi précocement que possible¹.

On ne peut qu'espérer que des traitements développés plus spécifiquement contre le remodelage (comme les anti-facteurs de croissance) ou contre des aspects inflammatoires se montrent efficaces contre le remodelage. L'inefficacité des corticoïdes observée chez 5 à 10% des patients asthmatiques serait liée à une capacité limitée de ces composés d'inhiber certaines altérations structurales caractéristiques du remodelage bronchique comme l'épaississement de la membrane basale ou la fibrose sous-épithéliale. Par analogie avec les cellules mononucléées sanguines, un dérèglement de l'expression et/ou de la fonction des récepteurs des corticoïdes sur les cellules de la paroi bronchique a été proposé pour rendre compte de l'inefficacité de ce traitement.

D'autres composés ont été testés dans le cadre d'essais cliniques. Il s'agit notamment d'immunosuppresseurs ou d'agents immunomodulateurs, comme la ciclosporine A et le méthotrexate, ou les γ -globulines. Malheureusement, ces produits n'ont pas notablement amélioré l'obstruction bronchique chez ces patients, suggérant une action soit mal ciblée, soit tardive alors que les altérations tissulaires et fonctionnelles respiratoires étaient déjà établies. Des études, à des stades plus ou moins avancés de développement, font espérer l'émergence de nouvelles thérapies permettant, d'une part, de limiter les effets secondaires des traitements au long cours par les corticoïdes et, d'autre part, de prendre en charge les sujets présentant une résistance à ces traitements. Les molécules potentiellement efficaces sont actuellement à l'étude: elles agissent sur différentes cibles cellulaires ou moléculaires impliquées dans le remodelage bronchique et plus particulièrement dans la survenue de la fibrose. Un anticorps humanisé dirigé contre les immunoglobulines E a été développé; il bloque l'établissement de l'inflammation dès la réaction précoce allergique et limite ainsi le recours aux corticoïdes¹⁴. Les antagonistes des cystéinyl-leucotriènes pourraient constituer une option thérapeutique complémentaire ou alternative aux corticoïdes. En effet, les cystéinyl-leucotriènes, médiateurs lipidiques, augmentent la prolifération des cellules épithéliales et des cellules musculaires lisses bronchiques et elles induisent l'expression et l'activation de certaines protéases de la matrice extracellulaire¹⁵. Les antagonistes des récepteurs A de l'endothéline (ETA) pourraient également avoir un effet clinique: l'endothéline-1 (puissant peptide bronchoconstricteur) stimule la sécrétion de collagène par les fibroblastes pulmonaires, augmente la synthèse de fibronectine par les cellules épithéliales bronchiques humaines et amplifie la prolifération des cellules musculaires lisses bronchiques, des effets qui mettent en jeu le récepteur ETA^{16,17}. Si ces observations suggèrent une implication de l'endothéline-1 dans le remodelage bronchique, l'effet des antagonistes de l'ETA reste à tester. Enfin, il a été récemment montré que des inhibiteurs des phosphodiésterases 4 pouvaient moduler, *in vitro*, la dégradation de la matrice extracellulaire par les fibroblastes, suggérant que ces composés possèderaient des propriétés anti-fibrosantes compatibles avec leur utilisation dans la prévention ou le traitement du remodelage bronchique dans l'asthme¹⁸. Aujourd'hui, l'absence d'une thérapeutique efficace peut s'expliquer par la complexité et la multiplicité des événements cellulaires et moléculaires impliqués dans ces remaniements tissulaires, mais également par la variabilité dans le temps de l'apparition de ces anomalies tissulaires au cours de l'évolution de la maladie asthmatique. Ces considérations soulignent l'importance d'identifier des marqueurs cellulaires et moléculaires prédictifs, de préférence lorsque la fonction respiratoire est encore peu ou pas dégradée. Cette approche apparaît indispensable à l'identification de nouvelles cibles moléculaires mises en jeu lors du remodelage bronchique et à l'élaboration de traitements complémentaires aux corticoïdes destinés à une meilleure prise en charge thérapeutique de ces patients. L'épithélium respiratoire pourrait être une des cibles pour le développement de nouvelles thérapies visant à prévenir les risques lésionnels dus à la sécrétion de molécules cytotoxiques et à limiter ainsi l'inflammation chronique et le remodelage tissulaire dans l'asthme.

REFERENCES

1. Didier A, Murriss-Espin M, Lacassagne L. Asthme aigu grave: Aspects cliniques et therapeutiques. *Revue Francaise D'Allergologie Et D'Immunologie Clinique*. 1997;37:305-311.
2. Bibi HS, Feigenbaum D, Hessen M, Shoseyov D. Do current treatment protocols adequately prevent airway remodeling in children with mild intermittent asthma? *Respir Med*. 2006;100:458-62.
3. van der Molen T, Kerstjens H. Starting inhaled corticosteroids in asthma: when, how high, and how long. *Eur Respir J*. 2000;15:3-4.
4. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:477-86; quiz 487.
5. James A. Airway remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11:1-6.
6. Kotaru C, Schoonover KJ, Trudeau JB, et al. Regional Fibroblast Heterogeneity in the Lung: Implications for Remodeling. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006.
7. Joubert P, Hamid Q. Role of airway smooth muscle in airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:713-6.
8. Hamid Q. Airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1420-1.
9. Lazaar AL, Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle: a modulator of airway remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:488-95; quiz 496.
10. Christie PE, Jonas M, Tsai C-H, Chi EY, Henderson WRJ. Increase in laminin expression in allergic airway remodelling and decrease by dexamethasone. *Eur Respir J*. 2004;24:107-115.
Notes: 10.1183/09031936.04.00013303
11. Mahut B, Delclaux C, Tillie-Leblond I, et al. Both inflammation and remodeling influence nitric oxide output in children with refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:252-6.
12. de Blic J, Tillie-Leblond I, Emond S, Mahut B, Dang Duy TL, Scheinmann P. High-resolution computed tomography scan and airway remodeling in children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:750-4.
13. Horvath G, Wanner A. Inhaled corticosteroids: effects on the airway vasculature in bronchial asthma. *Eur Respir J*. 2006;27:172-187.
Notes: 10.1183/09031936.06.00048605
14. Barnes PJ. Anti-IgE antibody therapy for asthma. *N Engl J Med*. 1999;341:2006-8.
15. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. *BMJ*. 2003;327:891.
16. Panettieri RA Jr, Goldie RG, Rigby PJ, Eszterhas AJ, Hay DW. Endothelin-1-induced potentiation of human airway smooth muscle proliferation: an ETA receptor-mediated phenomenon. *Br J Pharmacol*. 1996;118:191-7.

17. Barnes PJ. Endothelins and pulmonary diseases. *J Appl Physiol.* 1994;77:1051-9.

18. Kohyama T, Liu X, Zhu YK, et al. Phosphodiesterase 4 inhibitor cilomilast inhibits fibroblast-mediated collagen gel degradation induced by tumor necrosis factor-alpha and neutrophil elastase. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:487-94.

DIAGNOSTIC DANS L'ECZÉMA DE CONTACT : NOUVEAUTÉS

Michel Castelain

Hôpital Sainte Marguerite
Service de Dermatologie
13277 Marseille Cedex 9

Le patch test ou test épicutané est toujours le moyen de diagnostic principal de l'allergie de contact. En fait il s'agit d'un véritable test de provocation de l'eczéma en mettant en contact l'allergène suspect et la peau du patient et reproduisant un eczéma en « miniature » [1].

1. Les **méthodes** étaient au départ totalement empiriques ou artisanales. Actuellement tout le monde s'accorde à tester le haut du dos, avec des tests occlus (chambres en aluminium ou en polypropylène) et laisser en place le test 48 heures et faire une deuxième lecture en 72 ou 96 heures et souvent une lecture tardive à 7 jours quand c'est faisable afin de ne pas rater des réactions tardives. Ces réactions tardives peuvent être dues à la pénétration retardée de l'allergène dans la peau, ce qui est cas, par exemple, de la néomycine ; elles peuvent aussi être en rapport avec une réaction faible qui met du temps à s'établir ; elle peut enfin être en rapport avec une sensibilisation active du patient par le test, ce qui constitue l'écueil principal des patch tests et donner lieu à problèmes médico-légaux.

Pour éviter ce genre de problème, les différents auteurs ont résolu au sein de l'ECDS (European Contact Dermatitis Society) et de l'EECDRG (European Environmental and Contact Dermatitis Research Group), d'adopter pour la plupart des allergènes de contact connus, des **concentrations** et des **véhicules** (eau, vaseline...) aptes à pouvoir révéler une allergie de contact sans l'induire et sans irriter. Il existe ainsi de véritables recueils où l'on trouve la plupart des allergènes de contact avec leur véhicule et leur concentration idéale telle que définie par la littérature [2,3]. Ces concentrations sont basées sur les observations et la littérature pour les produits les plus courants (métaux, caoutchouc, parfums, conservateurs...) et sur les études multicentriques, les **ROAT** (repeated open application tests) pour les plus récents.

La mise en commun des expériences de chacun a permis l'élaboration d'une batterie standard internationale (ICDRG) qui existe depuis une quarantaine d'années puis européenne qui a été adoptée en France en 1980 ; chaque continent adapte sa batterie standard en, fonction de ses particularités. elle a débuté avec une dizaine d'allergènes [4]. Elle est régulièrement remise en cause, « affinée » selon l'émergence de nouveaux allergènes ou l'extinction de certains autres.

2. La **batterie standard européenne** (BSE) est un outil indispensable dans toute exploration d'une allergie de contact. La BSE est positive pour un de ses allergènes au moins chez 72% des patients testés.

Les modifications les plus marquantes de la BSE dans les 10 dernières années ont été en 1995 l'ajout du lactone mix, la suppression de l'éthylène diamine, le remplacement du black rubber mix par l'IPPD, et du quinoléine mix par le clioquinol seul, la suppression du parahydroxybenzoate de benzyle du parabens mix. En 2000, on a rajouté à la BSE deux corticoïdes de dépistage, le pivalate de tixortol et le budésônide. La primine est devenue facultative car peu en cause en Europe du sud. Depuis 2005, le méthyl-dibromo glutaronitrile (MDBGN) a été rajouté à la BSE portant le nombre d'allergènes à 26. En effet une étude multicentrique européenne avait montré que le MDBGN était responsable d'une véritable épidémie d'allergie aux cosmétiques dont il est un conservateur fréquent depuis les années 90, avec un taux de sensibilisation de 1,1 à 4,4%. Il est actuellement interdit par la législation européenne dans les produits cosmétiques non rincés jusqu'à plus ample informé. On le trouve aussi sous le nom de dibromo-dicyanobutane, Tektamer 38 et c'est un des deux composants de l'Euxyl K 400 avec le phénoxyéthanol, nettement moins souvent en cause [5].

Le **tableau 1** représente la BSE 2006 avec les concentrations et véhicules

1 Bichromate de potassium	0.5 % vas
2 4 p-Phenylenediamine base	1% vas**
3 Thiuram mix (tetramethylthiuram monosulfide, tetramethylthiuram disulfide, tetraethylthiuram disulfide, dipentamethylenethiuram disulfide)	1% vas
4 Sulfate de Néomycine	20% vas
5 Chlorure de Cobalt	1% vas
6 Benzocaine	5% vas
7 Sulfate de nickel	5% vas
8 Clioquinol	5% vas
9 Colophane	20% vas
10 Paraben mix (methyl-, ethyl-, propyl-, butyl-4-hydroxybenzoate)	16% vas
11 N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine	0.1% vas
12 Lanolin alcohol*	30% vas
13 Mercapto mix (N-cyclohexylbenzothiazyl sulfenamide, mercaptobenzothiazole, dibenzothiazyl disulfide, morpholinylmercaptobenzothiazole)	2% vas
14 Résine époxy	1% vas
15 Myroxylon pereirae* (Baumes du Pérou)	25% vas
16 Résine 4-tert-butylphenol formaldéhyde	1% vas
17 Mercaptobenzothiazole	2% vas

18	Formaldéhyde	1% eau
	Fragrance mix (cinnamic alcohol, cinnamic aldehyde,	
19	hydroxycitronellal, amylcinnamaldehyde, geraniol, eugenol,	8% vas
	isoeugenol, evernia prunasti)	
20	Sesquiterpenelactone mix (alantolactone, dehydrocostus lactone,	0.1%
	costunolide)	vas
21	Quaternium 15*	1% vas
22	Primine	0.01%
		vas
23	Methylchloroisothiazolinone and Methylisothiazolinone*	0.01%
		eau
24	Budesonide	0.01%
		vas
25	Pivalate de tixocortol	0.1%
		vas
26	Methyldibromo glutaronitrile	0.5%
		vas

* nomenclature INCI obligatoire pour les ingrédients des cosmétiques. **vas = vaseline

3. Cosmétiques

L'affichage obligatoire de la composition des cosmétiques dans toute la CEE depuis 1997 est un grand progrès pour le Dermato-Allergologue. La liste des ingrédients doit être placée sur le conditionnement extérieur, ou sur une étiquette jointe au produit, dans la boîte, pour les petits conditionnements. Les noms doivent être écrits en majuscules, placés par ordre décroissant de concentration, la liste doit être précédée du terme « INGREDIENTS » [6].

La **nomenclature INCI** (International Nomenclature of Cosmetics Ingredients) très proche de celle agréée par la FDA américaine a été retenue pour les produits chimiques ; on a recours à la pharmacopée européenne pour les éléments de base tels que l'huile, la cire, l'eau ; pour les substances d'origine végétale, la nomenclature Linné est utilisée ; pour les colorants, on emploie la nomenclature internationale du Color Index.

Depuis Mars 2005, une nouvelle directive européenne impose l'étiquetage sur tous les cosmétiques de 26 substances utilisées en tant que parfum ou additif aromatique. Le fragrance mix de la batterie standard n'en détecte que 8, il est donc insuffisant. Un nouveau test, le **fragrance mix II**, a été développé en Europe pour combler en partie cette insuffisance, il comprend 6 parfums allergisants et souvent utilisés : lylal, citral, farnesol, coumarine, citronellol et alpha-hexyl cinnamic aldéhyde [7].

Le système de **cosmétovigilance** qui existe depuis 10 ans au sein du GERDA [8] est officialisé en France par la publication de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004. Elle entraîne :

-la déclaration obligatoire et sans délai des effets indésirables graves constatés et les effets indésirables qui bien que ne répondant pas à la définition « graves » (décès, invalidité, hospitalisation...), paraissent revêtir un caractère de gravité pertinent à rapporter.

-la nécessité d'adapter la notion de « gravité » aux produits cosmétiques qui sont à la différence du médicament, des produits de santé sans finalité thérapeutique et avec une obligation de ne pas nuire à la santé humaine. On peut citer comme exemples d'effets indésirables ne répondant pas à la définition de « l'effet indésirable grave » mais pouvant présenter un caractère de gravité justifiant d'être rapporté : la perte de cheveux, les réactions immédiates, les eczémas généralisés, la sensibilisation active...

-si l'effet indésirable rapporté résulte d'un mésusage, cela doit être précisé dans la déclaration.

Une centaine de signalements d'effets indésirables concernant des produits cosmétiques ont été reçus à l'Afssaps (département de l'évaluation des produits cosmétiques, biocides et tatouages) en 2004 [3]:

Les principaux notificateurs sont les dermato-allergologues, notamment ceux du réseau de vigilance en dermato-allergologie (REVIDAL) avec 60% des effets indésirables reçus, suivis des centres de pharmacovigilance et des pharmacies d'officine avec respectivement 20% et 10% des effets notifiés.

30% des effets indésirables ont été considérés comme graves :

avec 9 hospitalisations, 6 interventions médicales urgentes et 7 invalidités fonctionnelles temporaires.

Les effets indésirables graves ont conduit au retrait de 6 produits cosmétiques, dont 5 à base de vitamine K1 utilisés comme soins « anti-rougeur » après de petites interventions chirurgicales ou esthétiques. 12 cas ont été recensés avec ces produits et posent le problème de l'interdiction d'un traitement médical ultérieur à base de vitamine K1.

les signaux cosmétiques reçus en 2004 permettent de vérifier que les allergènes les plus déclarés restent : les parfums (8 cas), les teintures capillaires (7 cas) et les peintures ou tatouages au henné (5 cas). Puis suivent la lanoline et l'amerchol L101 (3 cas) et les crèmes à la vitamine K (2 cas).

4. Ajouts à la batterie standard

Les modifications de la BSE sont le résultat de la confrontation des études des différents groupes européens. Ainsi, le Gerda a décidé en 2003 d'ajouter systématiquement à la BSE un certain nombre d'allergènes (8 dans la première étude), soit parce qu'ils semblent émerger actuellement comme allergènes forts, notamment du fait des signaux du Revidal (Réseau de vigilance en dermato-allergie du Gerda), soit parce que le groupe désire évaluer sur une plus grande échelle la prévalence de l'allergie de tel ou tel allergène absent de la BSE.

Les résultats de l'étude sur la **batterie d'ajouts du GERDA** [9] de Juillet 2003 à Juin 2004 portaient sur un maximum de 2543 patients testés, mais tous les patients n'ont pas toujours été testés à tous les ajouts, pour diverses raisons pratiques (disponibilité des allergènes et acquisition par les hôpitaux notamment) :

5 allergènes de la batterie d'ajouts dépassent la barre du 1% de patients testés positifs (tableau II), ce qui en fait des candidats potentiels à la batterie standard. 4 sont des composants de cosmétiques : ce sont l'Euxyl K400 (contenant notamment le méthyldibromo glutaronitrile), l'Amerchol L 101, composant de la lanoline, la DMAPA, allergène de la CAPB et le Lyréal, composant des parfums.

Allergènes	N de cas +/-total	pourcentage de +
1.Euxyl K 400 1,5% vaseline	62/2543	2.44 %
2.Amerchol L101 50% vaseline	54/2543	2.12 %
3.Disperse blue 106 1% vaseline	37/2206	1.68 %
4.DMAPA 1% dans l'eau	32/2044	1.57 %
5.Lyréal 5% vaseline	33/2280	1.44 %

Tableau II : allergènes testés en ajouts systématiques par les membres du Gerda et ayant dépassé la barre de 1% de positivité.

On constate à la lecture de ces résultats que l'Euxyl K 400 n'a plus d'intérêt dès lors que le dibromoglutaronitrile est intégré à la BSE ; de même, le Lyréal ne sera plus aussi intéressant si l'on intègre le fragrance mix II. Ces remarques démontrent néanmoins que ces ajouts étaient justifiés du fait de leur intégration à la BSE.

5. TRUE test

Le TRUE test™ est un système de test à priori séduisant par son caractère standardisé et prêt à l'emploi qui diminue les manipulations et le temps de pose des tests. Il peut être posé par n'importe quel médecin, non équipé en allergènes de contact. Mais il ne correspond plus du tout à la batterie standard européenne, et c'est son principal défaut :

- il manque 6 allergènes au moins des 26 éléments actuels de la batterie standard, notamment, le formaldéhyde, le sesquiterpène lactone mix, la primine, le budésonide, le tixocortol et le dibromoglutaronitrile; de plus, la batterie standard est modifiée régulièrement, pas le True test car cela nécessiterait à chaque fois un nouveau dossier d'AMM.

- 4 allergènes ne font pas ou plus partie de la batterie standard européenne :
l'éthylènediamine, le carba mix, le N-hydroxyméthylsuccinimide et le mercurothiolate sodique ;

- enfin plusieurs allergènes de la batterie standard et du TRUE test™ diffèrent dans leur composition (benzocaïne, clioquinol, parabens, IPPD).

Enfin, ce test n'est pas remboursé et doit être acheté directement par le patient, ce qui peut néanmoins être considéré comme un plus par certains allergologues du fait du peu de rentabilité des tests cutanés. Enfin, ce type de test a l'avantage d'être stable et contrôlé ce qui n'est pas toujours le cas avec certaines seringues de tests. Nous avons eu par exemple la surprise de tester du Dispersé orange 3 qui n'en était pas, de la cocamidopropylbétaine qui contenait ou pas de la diméthylaminopropylamine (qui en est le principal allergènes) selon sa provenance...

REFERENCES

- 1.Lachapelle JM. Du test épicutané au test de provocation dans l'eczéma de contact allergique. XXVIème Cours du Gerda, Grenoble 22-24 septembre 2005. In Progrès en Dermato-Allergologie Tome 11, John Libbey Ed, Paris 2005, 49-60
- 2.De Groot AC, Weyland JW, Nater JP. Unwanted effects of cosmetics and drugs used un dermatology. 1 Vol Elsevier Ed, Amsterdam 1994, 770 pp
- 3.De Groot AC. Patch Testing. Tests concentrations and vehicles for 2800 allergens. 1 Vol Elsevier Ed, Amsterdam 1986, 295 pp
- 4.Giordano-Labadie F. Batterie standard européenne : quoi de neuf ? XXVIème Cours du Gerda, Grenoble 22-24 septembre 2005. In Progrès en Dermato-Allergologie Tome 11, John Libbey Ed, Paris 2005, 61-73
5. Le Coz CJ. Hypersensibilité au méthylidibromoglutaronitrile (dibromodiyano-butane). Ann Derm Venereol 2005; 132: 207-15
- 6.Vigan M. Les cosmétiques : étiquetage complet, code INCI. XVIII^{ème} cours d'actualisation en dermato-allergologie, Marseille, Septembre 1997. In : Progrès en Dermato-Allergologie Tome III, Médiscript Ed, Viternes 1997: 79-87.
- 7.Frosch PJ. 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
- 8.Vigan M. le réseau de vigilance en Dermato-allergologie du Gerda. XX^{ème} cours d'actualisation en dermato allergologie (Gerda), Lyon octobre 1999. In Progrès en Dermato allergologie Tome V. John Libbey Ed. Montrouge 1999 p 53-63
9. Vigan M, Castelain M. Les ajouts du GERDA à la batterie standard européenne. 24ème Cours d'Actualisation en Dermato-Allergologie, Strasbourg, 24-27 Septembre 2003. In Progrès en Dermato-Allergologie Tome 9, John Libbey Ed, Paris 2003, pp 272-80

PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE DE LA DERMATITE ATOPIQUE

Michel Castelain

Hôpital Sainte Marguerite
Service de Dermatologie
13277 Marseille Cedex 9

Si l'on fait abstraction des grands traitements classiques de la dermatite atopique (DA) que sont la corticothérapie locale, les anti histaminiques les immuno-suppresseurs, les traitements de l'infection microbienne, virale ou mycosique, que reste t'il au praticien ? Existe-t'il d'autres méthodes thérapeutiques « alternatives » permettant de diminuer le recours aux thérapeutiques « majeures » ? La conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant [1] qui a eu lieu à Paris le 20 Octobre 2004, a été l'occasion de faire le point sur un certain nombre de moyens thérapeutiques.

1. Le problème de la barrière cutanée

Le stratum corneum (SC) a pour fonction la protection de l'organisme contre la dessiccation et contre la pénétration extérieure. Cette fonction de barrière est vitale. Elias compare le SC à un mur de briques : les briques sont les cornéocytes, reliés entre eux par des desmosomes. Entre les briques se trouve le ciment, constitué de lipides disposés en bicouches lamellaire. Ces lipides provenant des corps lamellaires du stratum spinosum et du stratum granulosum, ont une composition particulière. Ils comportent essentiellement des sphingolipides (céramides), des acides gras libres, des stérols. La synthèse des lipides est une activité métabolique majeure de l'épiderme [2]. Le terme de « peau hydratée » désigne en fait un SC souple et à la desquamation invisible. La peau atopique est caractérisée par une réduction marquée du taux global des céramides en peau lésée et saine, ce déficit intéressant plus particulièrement les céramides 1. Ce déficit serait un facteur étiologique essentiel de la xérose atopique, qui résulte à la fois de troubles de l'hydratation, de perturbations du processus de desquamation, et d'aggravation de l'inflammation, qu'engendre la diminution du taux de céramides [3].

Plusieurs études ont montré, par des tests classiques de pénétration, que la perméabilité de la barrière cutanée est augmentée dans la DA, en peau lésionnelle, et en peau saine. Cette dysfonction de la barrière joue un rôle non seulement dans des signes mineurs comme la sécheresse de la peau, mais aussi dans la pénétration des allergènes. Enfin les téguments de la DA sont plus sensibles aux irritants majeurs mais aussi mineurs tels que l'eau calcaire. L'usage excessif de savons et de détergents renforce cette altération. En restaurant la barrière épidermique dans son intégrité fonctionnelle, on ne se contente pas de lutter contre la xérose atopique, on diminue aussi la pénétration des allergènes, et on limite l'inflammation immunologique épidermique.

Les soins émollients ont pour but principal de permettre à la barrière cutanée de retrouver son efficacité, de s'opposer à la perte insensible en eau transépidermique (PIE), de diminuer la sensibilité aux irritants et d'améliorer le confort du patient [4].

Les produits disponibles sont généralement composés d'eau, d'occlusifs et d'humectants, diversement associés à des agents tensio-actifs, conservateurs, parfums... Leur efficacité à court terme est prouvée, mais aucune étude ne permet de préférer un produit à un autre. Une étude menée auprès de 25 enfants atopiques a montré qu'un traitement associant hydrocortisone et émollissants en une application quotidienne était aussi efficace que 2 applications par jour d'hydrocortisone [5] . Généralement, les études cliniques d'efficacité des émollissants sont des études à court terme et, lorsqu'elles tentent de comparer l'efficacité de plusieurs émollissants sur la diminution de la PIE, il n'y a pas de différence significative entre les différents produits testés [6,7]. On conseille 1 à 2 applications par jour d'une crème ou d'une lotion, choisie parmi les produits réputés efficaces, contenant le moins d'irritants ou de sensibilisants, dont la galénique et le prix est acceptable pour le patient. Il n'y a pas d'arguments pour conseiller les émollissants en l'absence de xérose, ni sur des périodes prolongées de rémission clinique.

Les tissus doux et fins sont mieux tolérés que les tissus rêches, l'utilisation de lessive quelle qu'elle soit et d'assouplissant n'aggrave pas la DA ; les bains émollissants n'ont pas fait la preuve de leur effet sur la DA, tout au plus ont-ils l'intérêt de rendre l'eau moins « dure ».

Les antiseptiques

Dans la dermatite atopique, les antiseptiques locaux sont fréquemment utilisés par habitude mais leur utilité n'a pas été démontrée par des études contrôlées et ils sont souvent mal tolérés, contribuant à altérer la barrière cutanée et à l'origine de fréquentes allergies de contact. La restauration de la barrière cutanée fait plus contre l'infection, notamment contre le staphylocoque doré, que les antiseptiques. Le nettoyage simple des lésions est la plupart du temps suffisant, en l'absence de surinfection patente [2].

2. Quelques traitements adjuvants

2.1. Les cures thermales . Il existe en France de nombreux centres de cures, et les eaux thermales utilisées se distinguent par leurs propriétés chimiques et physiques. Bien qu'il n'existe pas d'études permettant d'établir clairement leur efficacité dans la DA, l'engouement et la satisfaction de nombreux patients pour les cures thermales doit être considéré, de même que leur dimension éducative, en souhaitant qu'elle soit d'avantage consensuelle et fasse l'objet d'évaluations régulières.

2.2. Les médecines d'exercice particulier , telles que l'homéopathie ou l'acupuncture, représentent une alternative thérapeutique choisie par plus d'un tiers des patients ayant une DA. Pourtant, aucune étude n'apporte un niveau de preuves suffisant en faveur de ces pratiques, ce qui ne permet pas de les intégrer au sein de l'arsenal thérapeutique validé. D'utilisation commune dans divers pays d'Orient, les herbes chinoises ont fait l'objet d'études contrôlées dont les résultats étaient encourageants. Mais les données disponibles de tolérance, notamment hépatique, incitent à la plus grande prudence et ne motivent pas le recours à ces produits chez l'enfant [8].

2.3. La vaccination de l'enfant atopique est l'objet de positions très variées du corps médical, alors qu'une attitude consensuelle est désormais possible.

D'une façon générale, il n'y a aucune raison de restreindre ou de retarder le calendrier vaccinal français d'un enfant atopique. En particulier, la vaccination par le ROR peut être réalisée normalement [9], y compris en cas d'allergie à l'œuf. Il est toutefois logique d'éviter de réaliser les injections vaccinales lors de poussées importantes d'eczéma, notamment le BCG [10]. En cas d'allergie prouvée à l'œuf, le vaccin anti-grippe et anti-amarile sont à éviter, sauf dans les situations d'exception où ils seront alors pratiqués en milieu hospitalier.

3. Les facteurs alimentaires

3.1. Régime alimentaire

La DA est une des premières manifestations du terrain atopique. L'histoire naturelle de l'allergie alimentaire (AA) est étroitement liée à la DA. L'intolérance alimentaire peut-être suspectée lorsqu'on retrouve une histoire d'allergie alimentaire nette ou après échec des traitements conventionnels, ou les deux... La sensibilisation alimentaire est mise en évidence par les tests cutanés (prick-tests et atopy patch-tests) ou la présence d'IgE spécifiques aux aliments. L'allergie alimentaire vraie est démontrée par tests de provocation orale (TPO) ou par l'amélioration sous régime d'éviction. L'ingestion de l'allergène alimentaire lors d'un TPO peut induire une poussée d'eczéma, une réaction immédiate (urticaire, œdème) ou atteindre un autre organe cible (atteinte digestive, rhinite et asthme, choc anaphylactique). Il semble cependant que ceci ne concerne que les dermatites atopiques sévères, le plus souvent associées à des troubles respiratoires. Sept allergènes sont responsables d'environ 90 p. 100 des AA : lait, œuf, blé, arachide, fruits à coque, soja, poisson. Un tiers des AA évoluent vers la guérison. Certaines AA ont davantage tendance à la persistance : arachide, fruits à coque, poisson [11].

Des tests positifs à ces aliments doivent être suivis si possible d'un régime d'éviction. S'il y a amélioration par le régime d'éviction, et seulement avec un ou deux aliments, on peut proposer la poursuite prolongée de ce régime. L'allergie alimentaire, à l'exception de celle aux arachides, tend à disparaître spontanément avec le temps et après 1 an de régime d'éviction, on peut tenter de réintroduire les aliments concernés.

3.2. Éviction des allergènes maternels et infantiles...

La plupart des études s'accordent à trouver un effet préventif de l'allaitement maternel au moins 3 à 4 mois, par rapport au lait 1^{er} âge, sur l'apparition de la dermatite atopique. L'allaitement partiel n'a pas d'effet protecteur. Il n'y a pas d'effet préventif de l'allaitement sur l'apparition d'une dermatite atopique en l'absence d'antécédents familiaux d'atopie. Cependant, quelques études posent la question d'une aggravation de l'eczéma lors d'un allaitement très prolongé. Le lait maternel contient des IgA, des cytokines de type TGF β , et des acides gras polyinsaturés à longue chaîne, qui pourraient jouer un rôle important dans l'acquisition de tolérance aux aliments et dans la prévention de la dermatite atopique [12].

L'utilisation d'un hydrolysat de protéine est préférable en termes de prévention de l'allergie à une formule à base de lait de vache, mais n'apporte aucun bénéfice par rapport à l'allaitement maternel. L'effet préventif sur la dermatite atopique d'un hydrolysat de caséine est supérieur à celui d'un hydrolysat partiel, lui même supérieur à une formule à base de lait de vache.

Chez des nourrissons non diversifiés ayant un eczéma important, ou modéré, mais associé à des troubles digestifs, il faut savoir évoquer le diagnostic d'allergie alimentaire. Si l'enfant reçoit une formule infantile, il faut proposer un régime d'épreuve avec un hydrolysat ou une formule à base d'acides aminés, suivi d'une réintroduction de la formule précédemment utilisée. Si l'enfant est exclusivement allaité, le diagnostic d'une allergie alimentaire à l'un des aliments ingérés par la mère doit être évoqué et pris en charge. Un diagnostic précoce de l'allergie alimentaire du nourrisson, avant la diversification, en est le meilleur facteur pronostique

3.3.Rôle des acides gras essentiels dans la prise en charge de la DA [13]

L'usage des acides gras essentiels (AGE) au cours de l'atopie repose sur des travaux expérimentaux montrant qu'il pourrait exister un excès d'acide linoléique dans la peau atopique par défaut de conversion en acide γ -linoléique, cette conversion insuffisante étant en rapport avec une inefficacité, au cours de l'atopie, de l'enzyme δ -6 désaturase qui est l'enzyme clé de cette étape. L'altération de cette voie métabolique aboutirait à une synthèse insuffisante de prostaglandines (PGE1) et d'acide éicosatétraénoïque qui ont un rôle anti-inflammatoire cutané. S'il n'existe pas de travaux randomisés sur l'intérêt des AGE apportés par voie topique, de nombreuses publications ont porté sur l'intérêt d'une supplémentation en AGE par voie orale. Une étude monocentrique, en double aveugle, double insu et *versus* placebo avait montré en 2003 que des apports importants en huile de bourrache chez l'adulte (920 mg) et chez l'enfant (460 mg) pendant 3 mois n'améliorait pas l'eczéma atopique [14]. Une méta-analyse publiée en 2004 [15] a référencé les essais contre placebo évaluant l'intérêt de compléter des patients atteints de DA en AGE soit sous forme d'huile d'onagre ou d'huile de bourrache ou, moins souvent, sous forme d'huiles de poisson. Il ressort des 24 études recensées que la supplémentation n'a pas d'intérêt, même si l'on ne peut pas exclure un bénéfice minime chez le petit enfant et au cours de la DA sévère.

3.4.Les probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes qui, une fois ingérés, sont susceptibles de demeurer vivants, lors du transit intestinal et de s'implanter suffisamment pour modifier la flore intestinale en ayant un effet bénéfique prouvé sur la santé. Leur principal effet reconnu s'exerce sur les diarrhées aiguës. Si l'on admet que la flore digestive se constitue dans les toutes premières années de vie, l'administration précoce de probiotiques paraît un gage de leur développement pérenne au sein du tube digestif .

Les études récentes montrent que le risque de DA semble être diminué par l'ingestion de certains probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG) par la mère avant l'accouchement et pendant la lactation. Une réduction des symptômes de DA s'exprimant par la diminution du SCORAD a été montrée après l'administration de certains probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* Bb-12) chez l'enfant.

Ces effets nécessitent confirmation par d'autres équipes [16], dans d'autres pays, la plupart des études contrôlées étant finlandaises, et ne peuvent être extrapolées à d'autres souches et /ou d'autres doses que celles étudiées. Il semble que cet effet ne s'exerce ni sur le taux d'IgE ni sur les prick tests, mais sur la production de chemokines inflammatoires dans le tube digestif, en diminuant le risque de surinfection et la perméabilité intestinale et en augmentant la sécrétion intestinale d'IgA.

L'administration systématique de probiotiques chez la femme enceinte et chez le nouveau-né ne peut encore actuellement être préconisée. De multiples inconnues persistent quant au type de probiotique le plus adapté, à la période de la vie la plus favorable, à leur administration et à la durée optimum du traitement .

4.Facteurs environnementaux

La sensibilisation aux acariens de la poussière de maison est reconnue comme un facteur d'entretien de la dermatite atopique. Celle-ci s'exprime notamment par le patch test d'atopie effectué comme un test de contact classique avec du *Dermatophagoïdes pteronyssinus* à 200 IR dans la vaseline [17].

L'étude de Tupker [18], réalisant des épreuves de provocation bronchique randomisées contrôlées en double insu avec des extraits d'acariens, semble démontrer que l'inhalation d'acariens peut entraîner une poussée de dermatite atopique. Le mécanisme physiopathologique par lequel une symptomatologie cutanée se produit après inhalation d'allergènes bronchiques reste hypothétique. Néanmoins ces observations débouchent sur des mesures pratiques de prise en charge consistant à réduire l'exposition aux acariens, notamment chez les patients ayant des antécédents asthmatiques et des IgE totales élevées (litterie adaptée, housses, éviction de moquettes, aspirateurs spéciaux, utilisation d'acaricides, etc.). Tan et coll. [19] ont évalué l'hypothèse que la gravité de la dermatite atopique était en relation avec le taux d'antigène Der. P1, dont la tentative de réduction associait des housses anti acariennes en Goretex, l'utilisation d'un spray acaricide pour les moquettes et tapis à base de tannate de benzyle, et d'une aspiration de forte puissance. Il s'agit d'une étude en double aveugle contre placebo de 6 mois, comportant 60 patients, moitié adultes, moitié enfants (de 7 à 17 ans)... La poussière extraite des matelas est réduite de 98 % dès le 1er mois. L'amélioration de l'eczéma était corrélée à la diminution des acariens de la poussière. Les enfants étaient bien plus améliorés par ce type de traitement préventif que les adultes. On retient donc l'utilité des housses anti acariens dans l'évolutivité de l'atopie, aussi bien pour les manifestations pulmonaires ou ORL que dermatologiques. Toutefois, ces housses mettent aussi à l'abri d'autres antigènes tels que les phanères d'animaux et certains superantigènes (staphylococciques notamment) ne permettant pas d'affirmer avec certitude que c'est l'éviction des acariens qui est responsable de l'amélioration. En outre les critères de sélection des patients ne sont pas toujours limpides, les patients en poussée recevant plus souvent les mesures actives et étant plus améliorés...

L'étude de Manchester [20], consacrée aux nourrissons, est en contradiction avec les précédentes les mesures anti-acariens se révèlent extrêmement efficaces avec en particulier des taux d'acariens extrêmement faibles dans la literie du nourrisson à risque élevé d'allergie. Cependant, leur effet sur la symptomatologie respiratoire est très modeste et leur effet sur la symptomatologie cutanée est nulle.

En ce qui concerne la sensibilisation, les auteurs se posent donc la question de savoir si un taux trop faible d'allergènes à domicile n'est pas contre-productif. Ils évoquent la possibilité que des expositions transitoires et intermittentes (en dehors des domiciles) favorisent plus la sensibilisation qu'une exposition continue.

Intuitivement, l'éviction allergénique et en particulier dans notre pays, celle des acariens paraît souhaitable. Cependant, les travaux actuellement publiés ne permettent pas d'affirmer que la prévention primaire de la DA est possible. L'influence des aéroallergènes (acariens, phanères d'animaux) sur les poussées de DA n'est pas encore totalement claire [21].

5.Psychisme

Le rôle du stress dans le déclenchement de poussées de DA est l'objet d'un consensus. Il se comprend très bien, car les médiateurs biochimiques ont des effets connus sur les cellules impliquées dans la DA. Le rôle de facteurs psychologiques plus complexes (dépression, anxiété, interactions familiales) est très probable, mais plus difficile à démontrer. Le retentissement psychologique de la DA est bien entendu important. Les psychothérapies ont des effets bénéfiques sur ce retentissement, mais aussi sur le prurit et le grattage. Leurs effets sur les lésions de DA ont fait l'objet de peu d'études, mais sont observés dans de nombreux cas. Les psychotropes peuvent être utiles, mais doivent être utilisés avec précaution chez l'enfant [22].

6.Education

La DA est une maladie dermatologique chronique à fort impact sur la qualité de vie des patients atteints, posant des problèmes d'observance, avec pour conséquence un échec thérapeutique fréquent. Sont en cause, la baisse de motivation des patients ou des parents chez les enfants, la complexité du traitement, la corticophobie des soignants et des patients, les effets secondaires des traitements, leur inefficacité et leur coût.

L'éducation thérapeutique a pour but d'aider le patient à mieux vivre avec sa maladie, et d'éviter les complications liées à cette maladie. Son objectif est de permettre l'acquisition par le patient ou son entourage de compétences et de connaissances suffisantes pour lui permettre de s'autonomiser. Cela nécessite un suivi personnalisé. L'éducation thérapeutique est donc un processus continu d'accompagnement du patient dans son apprentissage qui ne se substitue pas aux soins, mais s'effectue en parallèle, afin de rendre le patient capable de vivre de façon optimale avec sa maladie.

L'éducation thérapeutique est déjà reconnue comme indispensable dans la prise en charge de nombreuses maladies chroniques. Malgré les difficultés de leur mise en œuvre, les espaces éducatifs peuvent permettre d'améliorer la prise en charge de la DA [Chavigny].

CONCLUSION

Les traitements non médicamenteux de la DA sont surtout préventifs. La restauration de la barrière cutanée garde une place de choix, suivie par la recherche et la prise en charge éventuelle d'une allergie alimentaire. Certaines sont toujours sujet à controverse comme l'allaitement maternel strict, l'administration systématique de probiotiques. D'autres plus classiques tendent à rentrer dans les usages courants comme la prise en charge du psychisme ou l'éducation des patients.

REFERENCES

1. Conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. Ann Derm Venereol 2005; Vol 132, HS1 (Janvier) : p. 3 - 295
2. Jelen G. Place des « autres traitements » dans la dermatite atopique. XVIIème Cours du Gerda Marseille 1997. In Progrès en Dermato-Allergologie tome III, Mediscript Ed Viterne 1997, 201-12
3. Imokawa G., Abe A., Jin K., Higaki Y., Kawashima M., Hidano A. - Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis : an etiologic factor in atopic dry skin ? : J Invest. Dermatol 96 : 1991 : 523-526
4. Boralevi F. Quelles mesures adjuvantes faut-il conseiller au cours de la dermatite atopique de l'enfant ? Ann Derm Venereol 2005; Vol 132, HS1 : 9 - 85
5. Lucky AW, Leach AD, Laskarzewski P, Wenck H. Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. Pediatr Dermatol 1997;14:321-4.
6. Hannuksela A, Kinnunen T. Moisturizers prevent irritant dermatitis. Acta Dermatol Venereol 1992;72:42-4.
7. Held E, Lund H, Agner T. Effect of different moisturizers on SLS-irritated human skin. Contact Dermatitis 2001;44:229-34.
8. Koo J, Desai R. Traditional Chinese medicine in dermatology. Dermatol Ther 2003;16:98-105.
9. Beck SA, Williams LW, Shirrell MA, Burks AW. Egg hypersensitivity and measles-mumps-rubella vaccine administration. Pediatrics 1991;88:913-7.
10. Dalton Sj, Haeney MR, Patel L, David TJ. Exacerbation of atopic dermatitis after bacillus Calmette-Guerin vaccination. J R Soc Med 1998;91: 133-4.
11. Kanny G. Dermatite atopique de l'enfant et allergie alimentaire : association ou causalité ? faut-il faire des régimes d'éviction ? Ann Derm Venereol 2005; Vol 132, HS1 : 90 - 103
12. 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 ? Ann Derm Venereol 2005; Vol 132, HS1 : 104-11
13. Plantin P. Quelle est la place des thérapeutiques non immunosuppressives dans le traitement de la dermatite atopique ? Ann Derm Venereol 2005; Vol 132, HS1 : 3 – 78
14. Takwale A, Tan E, Agarwal S, Barclay G, Ahmed I, Hotchkiss K, *et al.* Efficacy and tolerability of borage oil in adults and children with atopic eczema: randomised, double blind, placebo controlled, parallel group trial. Br Med J 2003;1 : 385-8.

15. Van Gool CJAW, Zeegers MPA, Thijs C. Oral essential fatty acid supplementation in atopic dermatitis- a meta analysis of placebo-controlled trials. *Br J Dermatol* 2004;150:728-40.
16. Chouraqui JP Flore intestinale, probiotiques et allergie alimentaire. XXVIème cours d'actualisation en Dermato-Allergologie (GERDA) Grenoble 22-24 Septembre 2005. In Progrès en Dermato-Allergologie tome XI. John Libbey Ed Paris 2005, 207-19
17. Castelain M, Liabeuf V. Patch tests aux atopènes: aéroallergènes et aliments. 26^{ème} Cours d'Actualisation en Dermato-Allergologie, Grenoble 22-24 septembre 2005. In Progrès en Dermato-Allergologie Tome 11, John Libbey Ed, Paris 2005, 37 - 47
18. Tupker R.A. et coll. - Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite : *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996 : 97 : 1064-1070
19. Tan B., Weald D., Strickland I., Friedmann P. - Double-blind controlled trial of effect of house dust-mite allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996 : 347 : 15-18
20. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
21. Scheinmann P, Paty E, 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 ? *Ann Derm Venereol* 2005; Vol 132, HS1 : 86 - 89
22. Misery L . Dermatite atopique et psychisme. *Ann Derm Venereol* 2005; Vol 132, HS1 : 112 - 115
23. Chavigny JM. Place de l'éducation thérapeutique dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant . *Ann Derm Venereol* 2005; Vol 132, HS1 : 116 - 120

ASTHME DE L'ENFANT, ASTHME DE L'ADULTE : DIFFÉRENCES ET SIMILITUDES

Dr Khalil LADHA.

Pédiatrie, Pneumo-allergologie. Hôpital Civil.
Dr Alain VAN MEERHAEGHE. Pneumologie. Hôpital André Vésale
CHU Charleroi ISPPC , Belgique.

Données épidémiologiques chez l'enfant

Différentes études concluent à un accroissement majeur de la prévalence de l'asthme chez le nourrisson et l'enfant, sans modification chez l'adulte.

Histoire naturelle de l'asthme chez l'enfant

- 1) NEJM 1995 n= 826 51,5% des enfants de moins de 6 ans sont non siffleurs. 19,8% sont des siffleurs précoces et transitoires. 13,7% sont des siffleurs persistants. 15% sont des siffleurs tardifs, après 3 ans.
60% des enfants siffleurs à l'âge de 3 ans ne l'étaient plus à 6 ans et ont des voies aériennes de petite taille à la naissance.
- 2) Les siffleurs récurrents de 0 à 6 ans avaient une fonction respiratoire normale à la naissance mais à 6 ans leur fonction était la moins bonne des 4 groupes et 46% d'entre - eux à cet âge sont asthmatiques.

Aucun symptôme respiratoire avant l'âge d'un an n'a par lui-même de valeur prédictive pour un diagnostic subséquent d'asthme. Les enfants ayant eu des symptômes à 1-2 ans et n'en ayant plus à 3-4 ans n'ont pas de risque accru à 5-11 ans. Les enfants symptomatiques à 3-4 ans présentent un risque accru d'asthme à 5-11 ans.

Le groupe d'enfants à symptômes persistants ou d'installation tardive est caractérisé par un status atopique et une histoire familiale d'asthme et d'atopie. Ce groupe est à risque accru de développer de l'asthme.

Effets sur la fonction pulmonaire

ARRD 1992 Cohorte de Boston 5-9 ans suivi 13 ans. Asthme plus fréquent chez le garçon mais plus grave chez la fille en termes de fonction respiratoire et des risques d'hospitalisation.

AJRCCM 2005 Cohorte de Tucson. La prévalence phénotypique du sifflement ainsi que le niveau fonctionnel respiratoire semblent établis à l'âge de 6 ans et ne se modifient pas durant les dix ans de l'observation chez les enfants qui, en âge préscolaire, ont développés des symptômes d'asthme. L'asthme dans l'enfance continue d'exercer ses effets sur la fonction respiratoire plus tard dans la vie.

Données épidémiologiques chez l'adulte

Amer J Med 2002, Chest 1986. Si 30 à 50% des enfants asthmatiques sont nettement améliorés ou asymptomatiques au début de l'âge adulte, les adultes ont moins de probabilité de présenter une rémission.

Effets sur la fonction pulmonaire

Les patients asthmatiques ont un déclin plus rapide de leur fonction pulmonaire que les non – asthmatiques. La perte est plus prononcée chez ceux atteints d'un asthme sévère, chez ceux nouvellement diagnostiqués, chez ceux qui fument. Les asthmes apparaissant à l'âge adulte semblent moins sévères sur le plan de l'obstruction bronchique que ceux déjà présents dans l'enfance.

Quelques caractéristiques de l'asthme chez l'adulte

Certains adultes développant de l'asthme n'ont ni IgE ni histoire familiale d'asthme, sinusites, polypes nasaux, sensibilité à l'aspirine et aux AINS. Les mécanismes de l'asthme intrinsèque sont moins bien établis bien que le processus inflammatoire soit similaire mais non identique à asthme atopique. Pour rappel, il y a 80% de sensibilisation atopique des enfants asthmatiques d'âge scolaire.

D'autre part, les mécanismes dans l'asthme professionnel ne sont pas clairement établis et certains sujets vont avoir un asthme persistant alors que l'exposition sera terminée

Pathobiologie

L'asthme est la pathologie chronique la plus fréquente de l'enfant et son incidence s'accroît.

L'inflammation chronique est reconnue comme composante importante de la maladie même chez les patients légèrement atteints. Elle peut-être présente avant que l'asthme ne soit symptomatique. Des études montrent clairement l'installation d'un syndrome obstructif associé à la persistance de l'asthme dû à un processus de remodelage très précoce, dès les trois premières années de la vie. AJRCCM 2001, NEJM 1995. Des biopsies bronchiques réalisées dans le cadre d'un asthme modéré mettent en évidence la présence d'un remodelage dès l'âge de 5 ans. Thorax 2001. L'enfant comme l'adulte sont susceptibles de présenter du remodelage, même en cas d'asthme léger à modéré. Le processus inflammatoire est similaire chez l'enfant et chez l'adulte.

Hypothèses physiopathologiques

Paradigme Th1-Th2. On assiste cependant à la fin de ce dogme et à la fin de la notion de balance. Pollution intérieure. Survie accrue des enfants nés prématurés.

Remodelage

Le déclin du VEMS post- β_2 au cours des 3 années de suivi est moindre sous budénoside que sous placebo. Toutefois le budénoside n'empêche pas un certain degré de diminution du VEMS post- β_2 avec le temps même chez l'enfant de 5 à 10 ans. Ceci peut éventuellement suggérer que la corticothérapie inhalée peut simplement limiter, plutôt que réellement prévenir les phénomènes de remodelage chez l'enfant et l'adulte.

Données thérapeutiques – Principes généraux

L'arsenal thérapeutique est essentiellement similaire pour les enfants et les adultes. Il existe des particularités des premières années de vie, surtout pour les méthodes d'administration et l'éducation de la famille. Les ICS sont le traitement de première intention dès que l'asthme n'est plus intermittent quelque soit l'âge.

Action anti-inflammatoire de l'ITS dans l'asthme

Dr Riad FADEL

Département Médical Stallergènes - Antony - France

L'intérêt de l'ITS dans l'asthme a souvent fait l'objet de controverses. Plusieurs études cliniques contrôlées randomisées ont néanmoins démontré que l'ITS était bénéfique pour les patients asthmatiques lorsque le diagnostic allergologique et les indications en avaient été correctement posés (1). Une méta-analyse sur l'ITS au cours de l'asthme est conduite depuis maintenant plus de 10 ans par Abramson et coll (2) et porte aujourd'hui sur près de 80 études publiées entre 1954 et 2003. Les résultats de cette méta-analyse sont sans équivoque : l'ITS entraîne une réduction significative des symptômes de la maladie asthmatique et de la consommation de médicaments anti-asthmatiques. De plus l'ITS améliore significativement l'hyperréactivité bronchique spécifique à l'allergène (HRB) (3) alors que les effets sur l'hyperréactivité non spécifique sont moins constants. Récemment il a été montré que l'ITS au long cours pouvait prévenir l'aggravation de l'asthme voire la survenue de l'asthme chez des enfants allergiques. (4,5).

Les effets cliniques de l'ITS dans l'asthme sont sous-tendus par une activité anti-inflammatoire qui a été amplement démontré. On sait que l'ITS agit à un premier niveau sur les lymphocytes T activés par une réorientation de l'activité pro-inflammatoire Th2 vers une activité anti-allergique de type Th1 (6). Cette modulation est sous le contrôle des lymphocytes T régulateurs qui produisent deux cytokines l'IL-10 et le TGF – beta ayant des propriétés anti-inflammatoires marquées (7). Des travaux récents ont montrés qu'au cours de l'ITS le nombre de lymphocytes T régulateurs et le taux des cytokines l'IL-10 et le TGF – beta étaient significativement augmentés (8). La modulation des lymphocytes T au cours de l'ITS va se traduire par une réduction de la synthèse des IgE spécifiques et une augmentation de la synthèse des IgG4 spécifiques qui vont réduire l'activation des cellules-cibles de l'allergie tels les mastocytes et les basophiles (9). Ces dernières cellules ainsi que les éosinophiles sont le deuxième niveau d'action de l'ITS .

Il a été en effet démontré qu'au cours de l'ITS le recrutement cellulaire, objectivé par biopsie ou lavage nasal ou broncho-alvéolaire, était significativement diminué au niveau des muqueuses nasales, bronchiques voire oculaires (10,11). De plus, ces cellules qui migraient en moindre quantité sur le site inflammatoire, étaient plus résistantes à la stimulation allergénique via les IgE. Par conséquent la libération des médiateurs pro-inflammatoires (histamine, prostaglandines, leucotriènes, tryptase, ECP, etc...) s'en trouvait également diminuée, comme l'on a pu le prouver par des tests de provocation allergéniques bronchiques, nasals ou conjonctivaux avec recueil des sécrétions.(12). Il faut également mentionner les travaux visant à évaluer l'expression de marqueurs de l'inflammation telles que les molécules d'adhésion et qui ont montré que l'ITS réduisait sensiblement l'expression de ces marqueurs au niveau des organes cibles (13). Alors que l'augmentation du taux des IgG4 au cours de l'ITS est considérée comme un « épipénomène » puisque généralement non corrélée aux scores cliniques, la réduction de l'activité inflammatoire cellulaire est souvent corrélée à l'amélioration des symptômes observée au cours de l'ITS.

Au-delà de l'effet anti-inflammatoire immédiat de l'ITS, que l'on retrouve dans les mêmes proportions avec les corticoïdes locaux, il a été mis en évidence une persistance de cet effet anti-inflammatoire au long cours après arrêt de l'ITS. (33). Bien que l'explication de ce phénomène n'est pas encore clairement établie, l'hypothèse de la persistance de l'action immunosuppressive des lymphocytes T régulateurs pourrait rendre compte de cet effet à long terme. Cela pourrait par conséquent expliquer l'action préventive de l'ITS dans la survenue de l'asthme chez les patients souffrant de rhinite allergique.

Bibliographie

1. Bousquet J. et al. Allergy 1998 ; 53 : 20-27.
2. Abramson M. et al. Cochrane Database Syst Rev 2003 ;4 : CD001186.
3. Polosa R. et al. Allergy 2004 ; 59 : 1224-1228.
4. Möller C. et al. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 251-56.
5. Novembre E. et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 851-7.
6. Mavroleon D. Clin Exp Allergy 1998 ; 28 : 917- 920.
7. Jutel M. et al. Eur J Immunol 2003 ;33 : 1205-14.
8. Akdis CA. et al. J Clin Invest 1998 ; 102 : 98-106.
9. Wachholz PA. et al. Clin Exp Allergy 2003 ; 33 : 1171-74.
10. Wilson DR. et al. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 107 : 971-76.
10. Furin MJ. et al. J Allergy Clin Immunol 1991 ; 88 : 27-32.
11. Iliopoulos O. et al. J Allergy Clin Immunol 1991 ; 87 : 855-866.
12. Passalacqua G. et al. Lancet 1998 ; 351 : 629-32.

PRISE EN CHARGE DE L'ASTHME DIFFICILE

Pr. J. Bourkadi
Hôpital My Youssef
CHU Avicenne - Rabat

Introduction

L'asthme difficile (AD) est un concept inhabituel de la pneumologie. En effet, la plupart des asthmatiques s'améliorent sous traitement mais certains semblent « résister » et présentent ce qu'on appelle un asthme difficile à traiter. Il présente plusieurs problèmes : problème de définition d'où l'élaboration de plusieurs critères diagnostiques, problème de terminologie puisque parler d'asthme difficile revient à parler d'asthme grave, d'asthme sévère, d'asthme cortico-résistant et cortico-dépendant et enfin problèmes diagnostique, thérapeutique et pronostique car il augmente la mortalité et la morbidité. On estime qu'il concerne 5% des patients asthmatiques dont 25% sont cortico-résistants (1).

Définition

L'asthme difficile (AD) représente un groupe hétérogène de situations caractérisées par la persistance des symptômes et /ou une détérioration de la fonction respiratoire malgré un traitement supposé optimal (2). La définition proposée est celle de l'American Thoracic Society (3) en 2000 et revue par S. Wenzel en 2005 (4). Cette définition associe au moins un critère majeur et aux moins deux critères mineurs.

Les critères majeurs sont :

- Nécessité de doses élevées de corticothérapies inhalées (CI) :1250mcg/j de Bécloéthasone, 1200mcg de Budésonide ou 880mcg de Fluticasone. (A noter que les doses maximales de corticothérapies inhalées préconisées sont différentes selon les groupes des experts (tableau I)

- Corticothérapie orale en continu ou en discontinu pour une période de plus de 6 mois.

Les critères mineurs sont :

- Un traitement au long cours par des β_2 mimétiques de longue durée d'action, de la théophylline, ou des antileucotriènes

- Des symptômes d'asthme nécessitant la prise quotidienne de broncho-dilatateur de courte durée d'action.

- Une obstruction bronchique persistante avec volume expiratoire maximale seconde (VEMS) < 80% de la valeur théorique.

- Une variation diurne de débit de pointe (DEP) >20%

Cette définition implique également trois notions: l'absence d'autre diagnostic, une prise en charge correcte des facteurs aggravants et une bonne adhérence au traitement
Conduite à tenir devant un asthme difficile:

S'agit-il d'un asthme ?

Plusieurs affections peuvent simuler l'asthme et répondent mal ou pas du tout au traitement habituel de l'asthme (7). Le tableau II récapitule les différents diagnostics différentiels à établir. Il ne faut pas méconnaître que des associations avec l'asthme sont possibles.

Le bilan comporte systématiquement en plus de l'anamnèse, une radiographie thoracique et l'exploration fonctionnelle respiratoire.

D'autres examens seront demandés en fonction de la pathologie suspectée : un examen ORL, une tomodensitométrie (TDM) des sinus, une TDM thoracique, une endoscopie bronchique, des examens biologiques orientés...

L'asthme étant affirmé, le traitement prescrit est-il approprié ?

Un certain nombre de patients asthmatiques sont mal contrôlés parce qu'ils n'ont jamais bénéficié d'une prise en charge correcte. Un traitement approprié normalise la situation.

L'asthme étant connu et la prescription médicale appropriée, y'a-t-il une bonne adhérence au traitement ?

Incriminer l'observance thérapeutique dans l'absence de contrôle chez un asthmatique pour lequel le traitement adapté a été prescrit est fréquent (7, 8). Les facteurs déterminant la mauvaise observance sont souvent évoqués : bas niveau socio-économique, adolescence, mauvaise appréciation de la sévérité de la maladie, phobie médicamenteuse, absence ou insuffisance d'éducation sanitaire. Le constat d'une mauvaise observance thérapeutique ne peut et ne doit être une étape, il faut trouver une stratégie propre à chaque patient pour l'améliorer avec une meilleure communication médecins -patients, condition pré requise à une éducation des patients.

L'asthme confirmé avec un traitement adéquat et une bonne adhérence au traitement, est ce qu'il n'y'a pas une inefficacité thérapeutique ?

Le traitement peut être inefficace chez des patients ayant un défaut de métabolisme des corticoïdes par une absorption incomplète, un défaut de conversion de la forme inactive (prédnisone) à la forme active (prédnisolone) ou une élimination rapide due à des interactions médicamenteuses (Rifampicine, anticonvulsivants, Carbamazépine, Phénobarbital, ...) (3).

Le tabagisme diminue l'efficacité des corticoïdes aussi bien oraux qu'inhalés. En effet, une étude randomisée (9) a comparé la fonction respiratoire (DEP, VEMS) des asthmatiques fumeurs, ex-fumeurs et non fumeurs après une cure de corticothérapie orale à la dose de 40mg/j pendant 2 semaines. Le gain fonctionnel est plus significatif chez les non fumeurs (tableau III). De même dans une autre étude randomisée en double aveugle (10), 26 asthmatiques fumeurs et 21 non fumeurs ont reçu 1000mcg /j de Fluticasone pendant 10 semaines avec évaluation des paramètres fonctionnels toutes les 3 semaines. L'amélioration fonctionnelle est plus importante chez les non fumeurs.

Le tabagisme a un effet délétère par toxicité directe et par activité pro inflammatoire (10), d'où l'intérêt d'un sevrage tabagique chez les asthmatiques.

L'asthme étant connu, y'a-t-il un morbidité qui l'aggrave ?

- Le reflux gastroesophagien (RGO) peut aggraver l'asthme du fait d'un réflexe vagal ou des véritables micro aspirations (11). Il doit être recherché systématiquement. Si on le suspecte, il est nécessaire de réaliser une PHmétric continue ou un à défaut à la mise en évidence d'une œsophagite peptique à l'endoscopie, sinon à un traitement d'épreuve associant mesures hygiéno-diététiques et un inhibiteur de la pompe à proton.

- La persistance d'une exposition allergénique ou d'irritants à domicile, en classe ou en travail impose une enquête allergologique complète. Des enquêtes alimentaires sont parfois nécessaires à la recherche d'absorption d'allergénique « masquée ».
- Les pathologies de la sphère ORL surtout les rhinites mal traitées, les sinusites et les polypes peuvent constituer un obstacle au bon contrôle d'un asthme (12, 13).
- Une infection respiratoire basse due à des virus ou à des germes intracellulaires notamment Mycoplasma Pneumoniae et Chlamydia Pneumoniae peuvent favoriser une inflammation chronique à l'origine de certains asthmes corticodépendants qui ne le deviennent plus après traitement par clarithromycine ou azithromycine (14). De même l'asthme de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ne réagit qu'aux corticoïdes oraux et peut être aux antifongiques tel l'itraconazole (15)
- Les médicaments tels l'aspirine et autres AINS, Béta bloquants : leur éviction en cas d'asthme intolérant à ces produits facilite le contrôle de l'asthme.
- L'asthme prémenstruel est une éventualité rare mais qui peut conduire à des séjours hospitaliers itératifs. En cas de doute, le suivi attentif des variations du DEP au cours de plusieurs cycles successifs en éliminant les facteurs confondants permet le diagnostic (8).

Les autres facteurs sont la thyrotoxicose; le syndrome de Churg et Straus, le syndrome carcinoïde avec métastases hépatiques; les facteurs psychologiques surtout le stress, l'anxiété ou la dépression, l'obésité et le syndrome d'apnée du sommeil.

Cette prise en charge optimale permet le contrôle de la plupart des asthmes supposés difficiles. Seule une minorité des patients présente un vrai asthme difficile à traiter.

Traitement de l'asthme difficile

Lorsque tous les précautions sus citées ont été prises et lorsqu'un traitement optimisé et supervisé pendant au moins 6 mois s'avère insuffisant; on est devant un asthme corticodépendant ou un asthme corticorésistant. Un test aux corticoïdes (habituellement 14 jours à 40 mg /j d'équivalent prednisolone (14; 16)) permet de différencier entre les deux en mesurant le VEMS prébronchodilatation. Quand ce dernier augmente de plus de 15% c'est un asthme corticodépendant; si l'augmentation ne dépasse pas 15% c'est un asthme corticorésistant (14; 16).

L'asthme Corticodépendant

Chez les asthmatiques corticodépendants; il y'a réapparition de symptômes lors des tentatives de réduction ou de sevrage de corticothérapie orale de telle sorte que l'asthme n'est contrôlé qu'avec des cures courtes répétées ou au long cours de corticoïdes. Il y'a une diminution de l'affinité de liaison de du corticoïde au récepteur (14).

Les corticoïdes inhalées de deuxième génération (fluticasone, mométasone) qui ont une disponibilité orale réduite; une clairance systémique élevée et une haute affinité pour les récepteurs des glucocorticoïdes peuvent alors être préférés (17) sinon place aux épargneurs de corticoïdes (méthotrénate; sels d'or ou cyclosporine)(16).

L'asthme corticorésistant

Il se définit par l'absence de modification du VEMS mesuré au décours d'une cure de corticoïdes oraux. Il existe une corticorésistance congénitale qui est exceptionnelle caractérisée par des taux de cortisol élevés sans syndrome de Cushing (8).

Dans les formes acquises, les récepteurs des glucocorticoïdes semblent normaux ainsi que leur affinité à l'hormone. Cette affinité semble modulable sous l'effet des cytokines pro inflammatoires comme IL-2 et IL-4. Il existe un récepteur différent en compétition avec le récepteur habituel des glucocorticoïdes (8).

Dans ces cas; une évaluation en milieu spécialisé est préconisée pour évaluer les phénomènes inflammatoires des phénomènes de remodelage (17) qui pourront avoir des implications thérapeutiques non négligeables.

L'évaluation de l'inflammation repose sur la recherche d'une hyperréactivité bronchique par le test à la métacholine, le taux d'éosinophilie au niveau de l'expectoration induite, du liquide de lavage bronchoalvéolaire et des biopsies bronchiques (18, 19) et la mesure du monoxyde d'azote exhalé (son augmentation est corrélée à l'épaisseur de la membrane basale) (20). Les dosages des cytokines pro inflammatoires (interleukines IL-1, 4, 5, 8, 10; 13, TNF; TGF total et activé) et des enzymes (élastase neutrophilique, eotaxine) sont effectués dans des laboratoires spécialisés (21). L'évaluation des lésions de remodelage repose sur l'histologie bronchique qui donne une idée sur la part inflammatoire (infiltrat cellulaire) contre la part fixée séquellaire d'un processus chronique (épaississement de la membrane basale; fibrose sous épithéliale, épaississement des muscles lisses, hyperplasie des glandes sous-muqueuses, desquamation de l'épithélium et hypersécrétion de mucus (21).

A partir de cette évaluation, plusieurs phénotypes peuvent se voir (22):

- Phénotype 1 : asthme avec hyperréactivité bronchique (HRB) inflammatoire à éosinophile.
- Phénotype 2 : asthme avec HRB inflammatoire à prédominance neutrophile.
- Phénotype 3: asthme avec HRB non inflammation.
- Phénotype 4 : asthme avec limitation persistante du flux aérien avec VEMS post bronchodilatation inférieur à 80% de la valeur théorique: il se caractérise par l'absence de l'inflammation, l'absence d'une HRB et une fibrose des voies aériennes.

Le traitement repose sur

- Les immunosuppresseurs (méthotrexate, cyclosporine, ou sels d'or) qui doivent être essayés pendant une période de 3 mois avec tentative de réduction des corticoïdes oraux sont indiqués dans le phénotype 1.
- Les autres :

La terbutaline en perfusion sous cutanée en continu en commençant par une dose faible de 2.5mg en 24h avec augmentation des doses jusqu'à un maximal de 10mg /24h tout en réduisant la corticothérapie orale; elle est indiquée dans le phénotype 3.

La théophylline orale en diminuant l'apoptose des neutrophiles peut être donnée dans le phénotype 2. Par ailleurs, il semblerait qu'elle est efficace dans le recrutement de l'activité des histones désacétylases in vitro (activité réduite dans l'asthme corticorésistant); mais il faudrait des études cliniques pour voir si cette activité observée in vitro pouvait se traduire par un effet thérapeutique (16).

Les anti - Ig E commercialisé sous le nom " OMALIZUMAB" dans l'asthme allergique médié par Ig E permet la réduction de la dose de maintenance de corticoïdes inhalés (23).

La lidocaine en nébulisation (40-160mg 4f/j) a été proposée pour réduire la dose de corticoïdes dans un essai ouvert chez 20 asthmatiques sévères (24) : elle a montré son efficacité chez les corticodépendants par inhibition l'apoptose des éosinophiles.

En effet, 13 des 20 patients ont pu arrêter leur corticothérapie orale et 4 la réduire.

D'autres molécules telles les inhibiteurs de phosphodiérase; les agents anti cytokines spécifiques, les récepteurs d' IL4, d'IL13, les anticorps bloquants IL2, les anticorps monoclonaux anti-IL13, les anticorps anti récepteur, les agents anti neutrophiles trouveront peut être leur place dans l'arsenal thérapeutique de ces asthmes (17). De même une nouvelle classe des corticoïdes transrépressifs avec des faibles effets transactivateurs a été décrite : on parle de corticoïdes dissociés " RU24858" et "RU 40066" peuvent être administrés à des fortes doses avec une plus grande marge de sécurité de manière à surmonter le problème de résistance (16).

Enfin la thermoplastie bronchique (25) consiste à délivrer une énergie par radiofréquence délivrée par le bronchoscope s'exerçant sur la paroi bronchique pour réduire la contraction du muscle lisse. Les résultats semblent encourageants mais on ignore les bénéfices de ce traitement à long terme ainsi que les éventuelles séquelles bronchiques qui peuvent survenir tardivement.

Conclusion

Le traitement du « vrai asthme difficile» n'est pas encore codifié; il reste encore à développer; d'où l'intérêt du traitement "préventif" qui repose sur un diagnostic et une prise en charge précoce (pour éviter l'installation des lésions irréversibles de remodelage), l'éducation du patient et un suivi régulier.

Tableau I : doses maximales de CI

Doses maximales de CI	GINA (5)	ATS (3)	ERS (6)
Béclométhasone	> 1000mcg/j	>1260 mcg/j	>2000 mcg/j
Budésonide	> 1000mcg	>1200 mcg/j	>1600 mcg/j
Fluticasone	> 500mcg	>880 mcg/j	>1000 mcg/j

GINA : Global Initiative for asthma Asthma

ATS : American Thoracic society

ERS : European Respiratory Society.

Tableau II : les faux asthmes

Broncho-pneumopathies chroniques obstructives. Stridor laryngé Dysfonctionnement des cordes vocales Laryngotrachéomalacie Tumeur trachéale, bronchique, médiastinale Corps étranger	Bronchiolite oblitérante Mucoviscidose Hyperventilation par panique Insuffisance ventriculaire gauche Thyréotoxicrose Syndrome carcinoïde
--	---

Tableau III : relation tabac et corticoïdes oraux

Gain	Fumeurs n =14	Ex Fumeurs n =10	Non Fumeur n =26
VEMS moy préBD (ml)	47ml	143	237
DEP moy(l/min)	6.5	29	36.8

Tableau III : relation tabac et corticoïdes inhalés

Gain	Fumeurs N= 26	Non fumeurs N =21
VEMS	7.5%	10.8%
DEP	382 l/m	472 l/m

RÉFÉRENCES

- 1 - Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, Gamble J. Predictors of therapy resistant asthma : outcome of a systemic evaluation protocol. Thorax 2003; 58:561-566.
- 2 - Mc Kenzie S. Difficult asthma in children. Eur Respir Rev 2000; 10:18-22.
- 3 - American Thoracic society. Proceeding of the ATS Workshop on refractory asthma. Current understanding, recommendations and unanswered questions. Am J Crit Care Med 2000; 162:2341-51.
- 4 - Wenzel S. Sever asthma in adults. Am J Crit Care Med 2005; 172:149-160.
- 5 – Global Initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention 2004; 16-17.
- 6- Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, Gamble J. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. Thorax, 2003; 58: 561 - 566.
- 7 - Rutkowski S. Difficult to manage asthma. Asthma magazine 2005; 25-27.
- 8 - Chanez P, Vachier I, Mezziane H, Michel FB, Godard P. Asthme difficile. Rev Mal Respir 2000; 17,827-837.
- 9 - Chaudhuru R, Livingston E, Mac Mahon AD, Thomson L, Borlard W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral cortisteroid in chronic asthma. Am J Crit Care Med 2003; 168:1308
- 10- Chalmers GW, Macléod KJ, Little SA, Thomson LJ, Mc Sharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled cotricosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002; 57:226-230
- 11- Martinot JB, Malfroot A, Van der Brempt X, Scaillon M. Reflux gastero-oesophagien et asthme, les frères ennemis? Rev fr allerg immunol clin 2005 ; 45(4) :57-3593
- 12 - Salvin RG. Complications of allergic rhinitis : implications for sinusitis and asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 101:S357-360

- 13 - Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:S352-356
- 14- Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12:1209-1218.
- 15- Greenberg PA. diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy Proc* 1994; 15 :335-339
- 16 - Chung KH. Asthme corticorésistant et corticodépendant : quelles solutions ? *Rev Fr Allerg Immunol Clin* 2005;45: (17-24).
- 17- Iliescu C, Tillie Leblond I, Deschildre A, De Blic J. L'asthme difficile de l'enfant. *Arch Pediatr* 2002 (9): 1264-1273
- 18 - De Blic J. asthme difficile de l'enfant : un diagnostic moins évasif ? *Rev Fr Allerg Immunol Clin* 2005; 45:28-32.
- 19 - ERS TASK FORCE. Difficult therapy-resistant asthma. *Eur Respir J.* 1999; 13:1198-1208.
- 20- Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Mariella ZH, Pijnenburg M; Silkoff PE, Bisgraad H. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (6):1130-1136.
- 21 - Marchac V, Scheinmann P, De Blic J. asthme grave à traiter de l'enfant, identification et explorations. *Rev Fr Allergo Immunol Clin* 2005; 45:303-307.
- 22 - Payne D, Busch A. Phenotype specific treatment of difficult asthma in children. *Paediatr respiratory Rev* 2004; 5:116-123.
- 23- Heany L, Robinson D. Severe asthma treatment : need for characterising patients. *Lancet* 2005;365:974-976.
- 24 - Hunt LW, Swedlung HA; Gleich GJ. effet of nebulized lidocaine on severe glucocorticoid dependent asthma. *Mayo Clin. Proc* 1996, 71:361-368
- 25 - [Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ](#). A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005; 127(6):1999-2006.

ACTUALITES DANS LES PNEUMOPATHIES D'HYPERSENSIBILITE

H.OUZZANI , M. EL FTOUH.

Service de Pneumologie. Hôpital Ibn Sina. Rabat

I- INTRODUCTION :

Les pneumopathies d'hypersensibilité (PHS) sont des pneumopathies de mécanisme immuno-allergique liées à l'inhalation chronique d'antigènes le plus souvent organiques. De multiples sources antigéniques ou antigènes ont été répertoriées en milieu professionnel ou dans l'environnement domestique et la liste s'allonge chaque année.

Le changement des coutumes ainsi des techniques industrielles et agricoles a conduit à la disparition de certaines pneumopathies d'hypersensibilité et à l'apparition d'autres. La prévalence des PHS est estimée chez les fermiers entre 0,2 et 1,5%. Chez les sujets ayant une exposition aviaire en particulier aux pigeons le risque apparaît plus élevé. Dans certains secteurs professionnels des valeurs > à 20% ont été publiés.

II- MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La physiopathologie des PHS n'est pas complètement élucidée. Des avancées ont permis de déceler les facteurs favorisants et de mieux préciser les mécanismes immunologiques mis en jeu.

a- Facteurs favorisants :

1- Génétique : Certains terrains génétiques semblent favoriser les PHS. Des cas familiaux ont été rapportés. Une fréquence augmentée des PHS se voit en présence de certaines classes HLA en particulier HLA2. De même, une augmentation de l'expression de l'allèle TNFA2 génotype associée à une augmentation de TNF α .

2- Agents infectieux :

Ils agissent soit par l'inflammation qui en altérant l'épithélium favorise la pénétration de l'antigène soit directement au niveau des médiateurs immunologiques.

3- Tabagisme :

Il semblerait jouer un rôle protecteur vis-à-vis des PHS (les PHS sont plus fréquents chez les non fumeurs que chez les fumeurs). Plusieurs explications sont proposées parmi lesquelles, la diminution de la réponse des IgG aux Ag inhalés et l'altération de la fonction des macrophages et de la production des cytokines.

b- Mécanismes immunologiques :

Initialement, fut considérée comme une maladie à complexes immuns, mais progressivement, la place tenue par les réponses immunes cellulaires s'est précisée. Il s'avère que toutes les voies immunologiques sont impliquées. Nous sommes passés en quelques années d'un concept un peu simpliste de maladie à complexes immuns à la constatation réaliste d'une maladie immune complexe.

III- LES AGENTS ETIOLOGIQUES :

La première description clinique revient à Campbell en 1932. En 1961, Pepys et al attribuèrent l'affection à l'inhalation de poussières de foin moisi ; puis identifièrent la bactérie responsable : « Saccharopolyspora rectivirgula ». Progressivement, de multiples autres formes ont été décrites, dont les dénominations sont fonction de l'antigène en cause ; du réservoir antigénique ou des circonstances étiologiques. Ces dernières années ont été surtout marquées par le reclassement de certains agents étiologiques (thermoactinomycètes) : l'incrimination de nouveaux antigènes, mais surtout par des travaux concernant l'exposition domestique qui était souvent méconnue et dont le diagnostic est souvent difficile.

En fait, il est actuellement admis que toutes les substances antigéniques répondant à certaines caractéristiques générales peuvent induire une pneumopathie immunologique :

- Etre de taille inférieure à 3 μ
- Offrir une résistance à l'épuration mucociliaire.
- Etre capable de fixer le complément et d'agir comme adjuvant pour initier la réponse immunologique.

Ces propriétés peuvent être le fait de multiples substances :

- Fongiques : le pénicillium, l'Aspergillus
- Bactériennes : les thermoactinomycètes, mycobactéries atypiques
- Amibiennes : Naegleria gruberi, Acanthamoeba castellanii (maladie des humidificateurs)
- Protéines animales : essentiellement les protéines aviaires
- Produits chimiques : Isocyanates , anhydrides

IV- DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic repose sur la conjonction d'indicateurs d'exposition cliniques, radiologiques, fonctionnels, immunologiques et parfois histologiques dont aucun pris isolement n'est spécifique.

1- Tableaux cliniques : les PHS peuvent se présenter sous formes aiguës, subaiguës et chroniques. Comme ce sont des stades qui peuvent être aussi bien évolutifs que distincts, on essaye actuellement de les classer en aiguës progressifs, aiguës intermittents non progressifs et récurrents non aiguës.

La présentation aiguë réalise un syndrome respiratoire pseudo grippal qui survient de façon semi retardé (4 à 10h) après contact antigénique. Des formes suraiguës brutales parfois mortelles ont été décrites.

Dans la forme subaiguë : la symptomatologie respiratoire est dominée par la dyspnée qui s'aggrave progressivement sur plusieurs semaines.

L'atteinte de l'état générale est marquée et peut dominer le tableau.

Dans la forme chronique : les symptômes sont peu spécifiques et n'orientent pas facilement vers le diagnostic sauf si elle fait suite à une des présentations décrites ci-dessus, ou si elle s'accompagne de récurrences aiguës.

Des tableaux cliniques atypiques ont été rapportés tel un pneumothorax inaugural, des hypertensions artérielles pulmonaires et des hémoptysies par hémorragies alvéolaires.

2- Imagerie :

Le cliché standard dans les formes récentes montre un syndrome interstitiel micronodulaire et/ou des opacités en verre dépoli, bilatérales, prédominant dans les régions péri hilaires et basales. Dans les états chroniques séquellaires, des présentations variables ont été décrites : fibrose avec perte de volume marquée, distension emphysémateuse, ou combinaison des deux. Récemment, une méta-analyse a rapporté que 20% des formes récentes de PHS avaient un cliché thoracique normal.

La TDM thoracique à haute résolution est un examen important pour le diagnostic positif. Elle est indiquée actuellement en cas de radiographie thoracique normale et également aux stades de fibrose pour distinguer entre les PHS et les autres causes de pneumopathies chroniques fibrosantes. L'association en mosaïque d'opacités en verre dépoli, des micronodules flous et d'hyper clartés est caractéristique de la maladie. L'absence d'anomalie est un argument solide pour éliminer le diagnostic de PHS active.

3- Exploration fonctionnelle respiratoire :

La PHS en phase aiguë ou subaiguë s'associe à un trouble ventilatoire restrictif avec une réduction variable des capacités pulmonaires totales et vitales et à une diminution de la compliance pulmonaire et de la capacité de diffusion du CO (DLCO).

Dans les formes chroniques avec dommage pulmonaire séquellaire, on peut voir des profils fonctionnels complètement différents, restrictif par fibrose pulmonaire, ou obstructif en rapport avec une maladie bronchoemphysémateuse. Le seul point commun entre ces deux présentations est la baisse de la DLCO, qui est donc un indicateur diagnostique extrêmement sensible, présent à tous les stades de la maladie.

4-Le lavage bronchoalvéolaire (LBA): le LBA montre constamment une alvéolite lymphocytaire .quand l'exposition est maintenue ,cette alvéolite persiste pendant des mois et même des années ,ce qui fait un indicateur diagnostique rétrospectif de premier ordre .le dogme du rapport CD4/CD8 abaissé doit être revu par manque de spécificité.

5- Les examens immunologiques :ont peut d'intérêt diagnostique ,en effet ,la présence de précipitines sériques témoigne d'une exposition chronique et un résultat négatif n'exclue pas le diagnostic.

6-L'étude histologique :est rarement indiquée ,bien que les lésions observées sont caractéristiques mais elles sont non pathognomoniques et les anomalies rencontrées dépendent de la durée d'exposition et du stade de la maladie. L'autre intérêt est surtout d'éliminer les autres diagnostics.

- **Critères diagnostiques** : Compte tenu de la valeur diagnostique ,mais aussi des limites des indicateurs cliniques et para cliniques des PHS ,des critères diagnostiques des PHS ont été proposé qui repose sur cinq critères majeurs ,dont les quatre premiers sont obligatoires .

- Preuve d'une exposition antigénique : retenue soit par la présence de précipitines,soit par l'interrogatoire,soit éventuellement par des prélèvements microbiologiques effectués dans l'environnement du patient
- Symptômes respiratoires compatibles ,et râles crépitants à l'auscultation.
- Alvéolite lymphocytaire au LBA.
- Diminution de la DLCO ou hypoxie(ou désaturation) d'effort.
- Imagerie compatible : existence en TDM de nodules à contours flou et/ou d'opacités bilatérales en verre dépoli. Le diagnostic est certain devant l'existence des cinq critères : en l'absence du critère 5, il est justifié d'obtenir confirmation par un test de provocation positif (en laboratoire ou par réexposition « naturelle ») et/ou par des prélèvements histologiques.

V-DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Faire le diagnostic des PHS revient à éliminer de principe des affections pulmonaires dont la liste peut être très lente si l'on considère de façon séparé les indicateurs cliniques, la présentation radiologique et l'infiltration lymphocytaire détectée au LBA : infections, fièvres d'inhalation, granulomatoses pulmonaires, maladie systémique et pneumopathie interstitielle fibrosante. On insiste actuellement dans le diagnostic différentiel sur « l'organicdust toxic syndrome » dans les formes aiguës et sur la pneumopathie chronique non spécifique dans les formes chroniques.

VI-TRAITEMENT

Sur le plan du traitement de l'Alvéolite allergique extrinsèque, il n'y a pas de nouveauté déterminante. Le traitement classique reste la corticothérapie. Certaines molécules restent au stade d'expérimentation sur l'animal. L'application chez l'homme n'est pas encore faite .

Les avancées les plus importantes intéressent surtout la prévention. Certains critères cliniques et biologiques peuvent nous donner une idée sur le pronostic de la maladie . Pour la phase aiguë la meilleure mesure efficace repose sur le diagnostic précoce et l'éviction.

Certains auteurs préconisent la corticothérapie dans la forme sévère hypoxémiante mais une seule étude faite en Finlande chez le poumon de fermier a montré son efficacité .

Pour les formes subaiguës et chroniques il n'y a aucune étude sur l'apport de la corticothérapie ou d'une autre thérapeutique.

En ce qui concerne les aspects évolutifs, une étude récente a montré que la plupart des patients même asymptomatiques présentent une atteinte fonctionnelle respiratoire à long terme .

Au moins 2/3 des patients atteints de Pneumopathie d'hypersensibilité ont des symptômes persistants ou d'aggravation progressive.

Les séquelles se présentent sous forme d'une fibrose pulmonaire et/ou d'un emphysème mis en évidence par la TDM thoracique en haute résolution .

La pneumopathie d'hypersensibilité peut être fatale en cas de persistance de l'exposition ou d'apparition d'une insuffisance respiratoire chronique irréversible dans la forme aiguë . Les éléments de mauvais pronostic peuvent être le type du métier, la nature de l'agent, la fréquence des poussées aiguës .

La prévention se résume à l'ingénierie et aux mesures individuelles. Les études récentes insistent surtout sur l'ingénierie .

Pour les aspects médico-légaux, la PHS est reconnue comme une maladie professionnelle .

Au Maroc le tableau des maladies professionnelles a été récemment révisé.

CONCLUSION

Les PHS sont fréquemment observées en milieu rural où elles sont généralement la conséquence d'exposition à des micro-organismes fongiques ou bactériennes. La mise en évidence récente de nouveaux antigènes fongiques et une meilleure connaissance des facteurs environnementaux et professionnelles qui déterminent leur prolifération, nous donne des bases solides pour développer, puis évaluer, des procédures de prévention primaire ou secondaire. Parallèlement, des progrès significatifs ont vu le jour dans le domaine du diagnostic, par notamment une connaissance plus précise du poids respectif des différents indicateurs cliniques et paracliniques parmi lesquels, l'interrogatoire, les précipitines et les signes tomодensitométriques apparaissent très discriminants vis-à-vis des autres pneumopathies infiltrantes diffuses.

CONJONCTIVITES ALLERGIQUES

Classification et tests

Michel CASTELAIN, Jean-Jacques GROB

Hôpital Sainte Marguerite
Service de Dermatologie
13277 Marseille Cedex 9

L'oeil est très exposé à des substances exogènes, et les tissus oculaires ont un échantillonnage complet de cellules immunitaires capables de réagir avec des allergènes. Les tuniques extérieures de l'œil représentent un emplacement idéal pour des réactions immédiates d'hypersensibilité en raison du nombre élevé de mastocytes dans les paupières et la conjonctive bulbaire, aussi bien que pour la synthèse locale potentielle d'IgE. Cependant, la participation de la conjonctive au caractère multipolaire de l'allergie est en grande partie sous-estimée [1].

L'allergie oculaire affecte 15 à 20% de la population dans des nations développées. Elle peut être divisée en plusieurs catégories: conjonctivite allergique saisonnière et perannuelle, kérato-conjonctivite vernale, kérato-conjonctivite atopique et conjonctivite allergique de contact. La conjonctivite papillaire géante est souvent incluse parmi ces classifications d'allergie; cependant, ce n'est pas une allergie vraie, mais plutôt le résultat d'une irritation mécanique chronique. Cette classification rend compte de 95% de la pathologie rencontrée [2].

La recherche de papilles ou de follicules par retournement de la paupière supérieure est un geste fondamental. En effet, les papilles sont caractéristiques de la dégranulation mastocytaire; les follicules sont présents dans les conjonctivites de contact ou bactériennes.

Les patients souffrant de conjonctivite allergique éprouvent une réduction importante de leur qualité de vie en terme d'appréciation de leur état de santé et de leur vision. De plus les patients considèrent qu'il s'agit d'une pathologie coûteuse [3].

1 - CONJONCTIVITES REAGINIQUES

La conjonctivite allergique représente la participation oculaire de l'allergie réaginique. Elle est souvent associée à la rhinite allergique et est plus volontiers pollinique et saisonnière que perannuelle [4]. C'est la classique conjonctivite aiguë pollinique, caractérisée par un prurit et une rougeur de l'oeil, ainsi qu'un chemosis conjonctival et souvent un larmoiement. Dans la conjonctivite d'origine allergique la cornée reste en général intacte et la photophobie qui peut exister est en général de faible intensité. La confirmation de l'étiologie allergique débutera par des prick tests et confirmera éventuellement le diagnostic par des dosages d'IgE spécifiques dans le sang; leur recherche dans les larmes par immunoblot est encore expérimentale [5], mais leur présence hautement corrélée aux symptômes allergiques prouve que leur production est bien locale plutôt qu'exsudée du sérum et que leur recherche est prometteuse. Les tests de provocation locale (conjonctivale) sont une solution alternative aux autres test d'allergie, entre des mains expertes [6].

2 - KÉRATO-CONJONCTIVITE PRINTANIÈRE (KCP) ou VERNALE

La kérato-conjonctivite printanière est une inflammation chronique de la conjonctive, caractérisée par une conjonctivite pavimenteuse et par des exacerbations intermittentes, souvent saisonnières (printemps) au cours de laquelle progresse la kératite. Elle s'assimile davantage à des affections telles que la rhinite non allergique avec éosinophilie nasale puisqu'on observe beaucoup de mastocytes dégranulés et des éosinophiles dans la conjonctive.

Les patients sont souvent de jeunes garçons (moins de 10 ans). Les symptômes, en général saisonniers (printemps, été et début de l'automne) peuvent dans certains cas particulièrement sévères, persister toute l'année avec prédominance saisonnière. Ils sont habituellement bilatéraux mais asymétriques. Le plus évident est un prurit très intense, notable et gênant considérablement le patient avec sensation de corps étrangers. Bien que le frottement des yeux par le patient soit néfaste, il est pratiquement inévitable et a pour conséquences une irritation cuisante de l'oeil et l'injection conjonctivale. Alors que dans la conjonctivite allergique, la participation cornéenne était absente, elle est souvent majeure ici. Elle se traduit par une photophobie très intense, le patient ne pouvant en général sortir qu'avec des lunettes, et l'acuité visuelle est souvent diminuée.

L'évolution chez le jeune enfant est habituelle vers la guérison après quelques années, alors qu'elle est plus souvent chronique chez les sujets plus âgés.

Le diagnostic est porté par l'examen de la conjonctive qui montre des papilles géantes, parfois des nodules de Trantas. L'examen ophtalmologique peut détecter une kératite ponctuée dans les parties supérieures de la cornée et, dans les cas sévères, on peut observer aussi des ulcères. L'ulcère cornéen est la complication principale, il réduit l'acuité visuelle et peut laisser des séquelles avec vascularisation cornéenne et formation d'un panus qui opacifie la cornée.

Le bilan allergologique est habituellement peu instructif soit parce que négatif soit parce que sans lien avec la chronologie de l'affection.

Le moyen diagnostique le plus probant pour relier une sensibilisation à un aéroallergène à l'affection du patient est le test de provocation conjonctival qui consiste à instiller dans le même oeil des concentrations croissantes d'allergène et un placebo dans l'autre, afin d'affirmer ou d'infirmer le rôle de l'allergène dans les poussées de conjonctivite. Celui-ci est parfois évident et l'on aura alors intérêt à envisager une désensibilisation, parfois au contraire, le test est négatif et un prick positif n'est pas toujours en rapport avec la pathologie oculaire. Ce test est maintenant bien codifié [6] mais doit être fait dans ce type de pathologie en présence d'un ophtalmologiste capable d'apprécier les variations fines de la séméiologie oculaire et de prendre en charge une forte réaction au test. L'idéal dans la KCP est de faire ces tests en milieu hospitalier, pendant une rémission.

3 - CONJONCTIVITE ASSOCIÉE A L'ECZÉMA ATOPIQUE

Une conjonctivite papillaire associée à des lésions cutanées de la paupière est l'une des complications de l'eczéma atopique. Ces lésions sont difficiles à discerner des précédentes mais s'intriquent aussi dans le cortège d'allergies réagiques et/ou retardées des atopiques, intriquées avec une sécheresse cutanée et une fragilité muqueuse anormales.

La blépharite staphylococcique est une complication fréquente.

Une cataracte ou un kératocone peuvent aussi survenir

4 - CONJONCTIVITE DE CONTACT RETARDEE

Les conservateurs et les allergènes médicamenteux ainsi que les cosmétiques oculaires, les parfums et tous les produits aéropartés peuvent causer une conjonctivite allergique. Celle-ci s'accompagne fréquemment d'une blépharite et d'un eczéma des paupières. Il s'agit ici d'un mécanisme d'hypersensibilité retardée faisant appel aux lymphocytes comme dans l'eczéma de contact.

L'intolérance aux produits de nettoyage des lentilles de contact est rare, celle aux collyres est plus fréquente. Il s'agit le plus souvent d'intolérances aux ammonium quaternaires ou aux dérivés mercuriels (thiomersal ou merthiolate, borate et nitrate de phénylmercure). Les symptômes se manifestent par une rougeur oculaire, des follicules conjonctivo-bulbaires, des infiltrats cornéens sous-épithéliaux et parfois une intolérance aux lentilles de contact.

Le diagnostic passe par des patch tests cutanés à lecture retardée, dont il faudra savoir apprécier la pertinence, pas toujours évidente. La peau du dos étant moins sensible que la conjonctive, on peut être amenés à faire des stripping patch tests (abrasion de la couche cornée avant la pose des tests), ou à augmenter les concentrations d'allergènes suspects ou à faire un ROAT (repeated open application test) voire un test d'usage. Certains ont voulu proposer des plateaux de test ophtalmologiques contenant des conservateurs, des bêta-bloquants, des mydriatiques, des antibiotiques, des antiviraux, des antihistaminiques, des anesthésiques, des nettoyants enzymatiques etc [7,8]... Ces « plateaux » semblent fort lourds à mettre en œuvre, et peu adaptés à l'usage courant. La solution la plus raisonnable est de tester les produits de base (batterie standard, benzalkonium, thiomersal), auxquels on rajoute systématiquement les collyres utilisés par le patient et les produits de beauté à tropisme oculaire soit local, soit aéroparté (sprays) soit manuportés (vernis à ongles notamment).

Les allergies de contact aux corticostéroïdes sont maintenant bien connues; elles semblent moins communes en utilisation ophtalmique. Un autre problème important est la sensibilisation croisée dans le groupe des bêta-bloquants et, par conséquent le rôle des patch tests pour définir des produits de substitution autorisés. Les sensibilisations croisées entre les différents groupes de bêta-bloquants semblent rares à l'heure actuelle, mais existent néanmoins.

5 - LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES CONJONCTIVITES

Les allergies oculaires sont exceptionnellement unilatérales.

Le syndrome sec est la cause principale des irritations oculaires, et s'apprécie par le test de Schirmer et le temps de rupture du film lacrymal (break-up time) pour évaluer la qualité du pouvoir mouillant des larmes; en effet il existe des syndromes secs qui paradoxalement donnent des larmoiements.

L'anamnèse est de plus la grande importance. En l'absence d'antécédents allergiques, un diagnostic d'allergie oculaire est peu probable.

La rosacée dans sa forme oculaire doit faire rechercher les signes cutanés associés; elle est parfois difficile à distinguer des kérato-conjonctivites chroniques ou irritatives, et est aggravée par une corticothérapie locale intempestive.

La blépharite est fréquente. Les symptômes sont perannuels et ils prédominent habituellement le matin. Les patients décrivent une sensation de brûlure plutôt que de démangeaison, avec une rougeur limitée. Elle est souvent associée à une dermatite séborrhéique du visage et/ou du cuir chevelu

Les infections staphylococciques secondaires des paupières sont communes.

Les conjonctivites virales, fréquentes, parfois épidémiques, donnent une rougeur et un larmolement intenses, avec parfois une adénopathie préauriculaire. L'herpès et le zona doivent faire rechercher des signes cutanés périoculaires.

Les conjonctivites bactériennes ou à Chlamydia sont plus rares ; il faut y penser et demander une culture de larmes, avec PCR éventuelle. Toute conjonctivite douloureuse ou persistante doit être adressée à un ophtalmologiste.

6 – CONCLUSION

Beaucoup de patients adressés pour bilan allergologique sont suffisamment améliorés par exemple par un traitement de rosacée ou de dermatite séborrhéique, et/ou par l'arrêt du tabac ; ils ne vont pas jusqu'aux tests (près de la moitié des cas dans notre expérience).

Les investigations aussi complètes que possible ne donnent rien dans ¼ des cas. Les prick tests sont positifs dans 1/3 des cas . Il est probable que l'Allergologue qui teste les conjonctivites voit une plus forte proportion de tests immédiats positifs ; le Dermato-Allergologue voit ces patients souvent en second ce qui fausse les chiffres.

L'absence de patch test aurait empêché de déterminer la cause dans 42% des cas, et dans ces cas, l'utilisation de la seule batterie standard I.C.D.R.G. aurait laissé échapper ¼ des cas. La pertinence des tests de la batterie standard ne dépasse pas un cas sur deux, elle est beaucoup plus forte avec les tests orientés. La sensibilité cutanée étant beaucoup moins forte que celle de la conjonctive, il est probable qu'il reste à inventer un dérivé du patch test adapté à l'allergie de contact oculaire.

REFERENCES :

1. Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. Chem Immunol Allergy. 2006;91:110-20
2. Butrus S, Portela R. Ocular allergy: diagnosis and treatment. Ophthalmol Clin North Am. 2005 ; 18: 485-92
3. Smith AF, Pitt AD, Rodríguez AE, Alio JL, Marti N, Teus M, Guillen S, Bataille L, Barnes JR. The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a Spanish setting. Ophthalmic Epidemiol. 2005 ; 12: 233-42
4. Bousquet J, Godard P, Michel FB. Allergies de l'œil. In Allergologie, 1 Vol, Ellipses, Paris 1993, 221-226
5. Hoffmann-Sommergruber K, Ferreira FD, Ebner C, Barisani T, Korninger L, Kraft D, Scheiner O and Baumgartner I. Detection of allergen-specific IgE in tears of grass pollen-allergic patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1996 ; **26** : 79-87
6. Fauquert JL, Mortemousque B, Brémond-Gignac D, Creuzot-Garcher C, Helleboid L, Chiambaretta F, Demoly P. Le test de provocation conjonctivale allergénique: recommandations pratiques pour le diagnostic des conjonctivites allergiques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2004 ; 44 : 689-99
7. Herbst RA, Maibach HI. Allergic contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. *Contact Dermatitis* 1991; **25**: 305-312
8. Herbst RA, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from ophthalmics : update 1997. *Contact Dermatitis* 1997; **37**: 252-253

