

THESE

pour le

**DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Stéphane PILLET

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2007

**LES ACARIENS
DERMITE ATOPIQUE ET ASTHME**

Président : M. Marcel JUGE, Professeur de pharmacologie.

Membres du Jury :
Mme Anne ALLIOT, Maître de conférence de parasitologie.

Melle Mariannig PEDRO, Pharmacien.

SOMMAIRE

Sommaire.....	3
Introduction.....	7
Partie 1 : Les Acariens.....	8
I. Généralités.....	9
A. Taxonomie.....	9
B. Description et biologie.....	10
II. Les acariens de la « poussière de maison ».....	11
A. Nom scientifique.....	11
B. Description.....	11
C. Epitope.....	11
D. Principaux allergènes.....	12
E. Allergologie.....	14
F. Réactions croisées.....	14
III. Les acariens de stockage.....	15
A. Nom scientifique.....	15
B. Description.....	15
D. Principaux allergènes.....	16
E. Réactions croisées.....	16
IV. Les différents tests des allergènes domestiques.....	17
A. L'Acarex test.....	18
1. Description du test.....	18
2. Interprétation du degré d'infestation.....	18
B. Le Rapid test.....	19
C. Le Dustscreen.....	19
D. L'Acloctest.....	20
V. Conclusion.....	20
Partie 2 : La dermatite atopique et l'asthme.....	21
I. Les dermatites atopiques.....	22
A. Définition et symptômes.....	22
B. Epidémiologie.....	23
C. Physiologie des dermatites atopiques.....	24
1. La phase de sensibilisation.....	25
2. La phase d'expression de l'eczéma.....	26

3. La régulation de l'inflammation cutanée.....	27
4. Evolution.....	28
◆ Evolution globale.....	28
◆ Marqueurs biologiques de pronostic et de gravité.....	28
◆ Complications.....	28
• Surinfections cutanées bactériennes ou virales.....	28
• Retard de croissance.....	29
• Complications ophtalmologiques.....	29
• Dermites de contact.....	29
D. Diagnostic.....	30
1. Diagnostic positif.....	31
◆ Nourrisson et jeune enfant (jusqu'à deux ans).....	31
◆ Chez l'enfant.....	32
◆ Chez l'adolescent et l'adulte.....	32
◆ Index SCORAD de la dermatite atopique.....	33
2. Le diagnostic différentiel.....	35
◆ Le nourrisson.....	35
◆ Enfant, adolescent, adulte.....	36
3. Les tests allergologiques cutanés immédiats et retardés.....	36
◆ Tests d'hypersensibilité immédiate : les pricks-tests.....	36
◆ Tests d'hypersensibilité retardée : tests épicutanés (patch-tests).....	37
E. Principes thérapeutiques.....	38
1. Education et observance.....	38
2. Réalisation pratique du traitement.....	39
a. Les traitements locaux.....	39
◆ Les antiseptiques.....	39
◆ Les dermocorticoïdes.....	39
◆ Les antibiotiques locaux.....	41
◆ Les nouvelles molécules.....	41
• Le tacrolimus.....	41
• Le SDZ ASM 981.....	42
◆ Les émoullients ou traitement de la xérose.....	43
b. Les traitements généraux.....	43
◆ Les anti-histaminiques H1.....	43
◆ Les antibiotiques et antiviraux.....	43
◆ Les corticoïdes.....	44
◆ La photothérapie.....	46
◆ Les immunomodulateurs.....	46
3. Evictions des allergènes : Cas particulier des acariens.....	47
II. L'asthme.....	48
A. Introduction et Epidémiologie.....	48
B. Les formes cliniques en fonction de l'âge.....	50
1. Asthme du nourrisson.....	50
2. Asthme de l'enfant.....	50
3. Asthme de l'adolescent.....	51
4. Asthme : de l'adolescent à l'âge adulte.....	52

C. Les différents types d'asthme.....	52
D. Physiopathologie de l'asthme.....	53
E. Affirmer le diagnostic d'asthme et évaluer sa sévérité.....	53
1. Les signes cliniques.....	54
2. Les signes para-cliniques.....	54
a. Les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR).....	54
b. La Radiographie thoracique.....	56
3. Les facteurs aggravants.....	56
4. Les différentes formes cliniques.....	57
a. Toux monosymptomatique.....	57
b. Asthme nocturne.....	57
c. Asthme à dyspnée continue.....	58
d. Asthme instable.....	58
e. Asthme Aigu Grave (AAG) et Etat de Mal Asthmatique (EAM).....	58
f. Mycoses broncho-pulmonaire allergologique.....	59
5. Les principaux allergènes en cause.....	60
a. Les principaux allergènes.....	60
b. Rôle des acariens dans l'asthme : De la rhinite allergique à l'asthme.....	61
c. Recherche des allergènes en cause.....	63
♦ L'interrogatoire.....	63
♦ Les tests cutanés.....	63
♦ Les tests de provocations allerginiques bronchiques.....	64
d. La biologie.....	64
F. Classification de la sévérité de l'asthme avant le traitement (GINA 2002).....	65
G. Les principes thérapeutiques.....	66
1. Les traitements non médicamenteux.....	66
2. Les thérapeutiques.....	66
a. Les molécules et principes d'action.....	66
♦ Les corticoïdes (inhalés et systémiques).....	66
♦ Les bronchodilatateurs.....	67
♦ Les anti-leucotriènes.....	69
♦ Les anti-allergiques.....	69
♦ La théophylline.....	69
b. Adaptation du traitement.....	70
3. La désensibilisation.....	71
a. Définition.....	71
b. Réalisation.....	72
c. L'efficacité est-elle durable ?.....	74

III. Conclusion.....	74
----------------------	----

Partie 3 : L'éviction des Acariens – Conseils pratiques.....75

I. Mesures d'éviction générales.....	76
A. Les mesures générales.....	76

B. Les mesures physiques.....	76
C. Elimination des repaires à acariens.....	76
II. L'intérêt des housses anti-acariens.....	77
III. Les acaricides.....	78
A. Définition et différentes formes.....	78
B. Règles d'utilisation.....	78
C. Les principaux représentants : les pyréthri-noïdes de synthèse.....	79
C. Le malathion.....	79
Conclusion.....	80
Bibliographie.....	81
Liste des figures.....	88
Liste des abréviations.....	89

INTRODUCTION

La prévalence de l'asthme et des allergies a augmenté au cours des vingt dernières années dans la plupart des pays dits développés. Elle évolue de façon variée en fonction de raisons multiples, globalement attribuées à un changement de mode de vie. La dermatite atopique et l'asthme sont la conséquence d'une interaction entre une prédisposition génétique et l'environnement, où l'on trouve les allergènes. Parmi ces allergènes sont présents les acariens responsables de la majorité des phénomènes allergiques et asthmatiques.

Ces relations entre acariens, dermatite atopique et asthme seront discutées en différents points et permettront de montrer le rôle de ces minuscules animaux dans l'apparition des pathologies allergiques et les méthodes pour réduire l'incidence des acariens dans notre environnement.

PARTIE 1 : LES ACARIENS

I. Généralités:

A. Taxonomie :

Les Arthropodes (invertébrés à carapace et à pattes articulées) s'organisent en 2 embranchements: les mandibulés et les chélicérates. Les mandibulés sont constitués par 3 classes: myriapodes (mille-pattes), crustacés et insectes.

Les chélicérates correspondent aux xiphosures (les limules), pycnogonides (araignées de mer) et surtout aux arachnides, eux même sub-divisés en palpigrades, rinicules, solifuges, utopyges, araignées, pseudoscorpions et acariens. Leur corps comporte deux parties non segmentées : l'antérieur est petite (petit groin), la postérieure (thorax et abdomen) est volumineuse, comportant l'appareil génital. Certaines espèces présentent des poils développés [1].

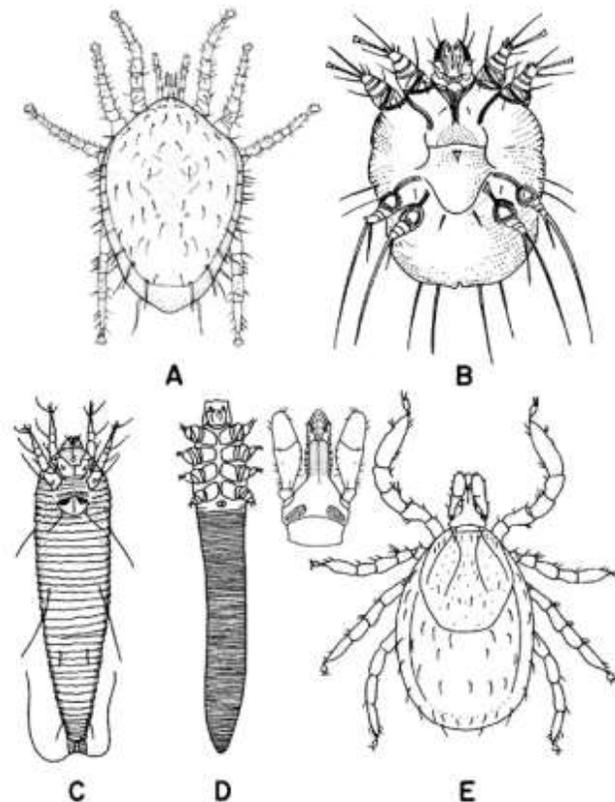


Figure 1 : Dessins représentant la diversité des acariens: A=acarien libre microscopique; B=sarcopte de la gale *Sarcoptes scabiei*; C=*Eriophyes*; D=*Demodex folliculorum*; E=tique *Ixodes ricinus* [2]

B. Description et biologie:

Les acariens [2], lointains cousins des araignées, sont les hôtes naturels de notre environnement. Leur présence n'est nullement le signe d'une maison mal tenue. Ils sont omniprésents, mais leur petitesse fait qu'ils passent le souvent inaperçus. Selon les espèces, ils peuvent partager l'intimité de notre habitat, voire de notre lit, mais aussi blanchir la savoureuse figue sèche, tapisser notre fromage préféré, se vautrer dans la farine des crêpes de la Chandeleur, ou encore faire les "cents pattes" sur le saucisson sec ou le jambon.

Cinq familles sont connues, en particulier celle des Pyroglyphidae. Elle même subdivisée en sous famille, genre et espèces dont les principaux sont: *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoïdes farinae* (DF), *Dermatophagoïdes microcera* (DM), *Lepidoglyphus destructor* (LD), *Euroglyphus maynei* (EM), *Tyrophagus putrescentiae* (TP).

Les acariens sont abondants dans les lieux de repos de l'homme (chambres), à l'intérieur des maisons, se développent idéalement dans des conditions d'hygrométrie (>70-80%) et de température (>20°C). Normalement, cette cohabitation ne pose aucun problème mais les personnes allergiques dites "atopiques" peuvent se sensibiliser aux acariens et développer des symptômes tels que dermatite, rhinite ou asthme.

On distingue deux grands types d'acariens responsables des phénomènes d'atopie:

- Les acariens de la "poussière de maison"
- Les acariens de stockage.

II. Les acariens de la "poussière de maison"

Les acariens de la poussière évitent le contact direct avec l'homo sapiens. Ils vivent dans la poussière et se nourrissent des particules qui la composent comme les desquamations humaines ou animales. Chacun perd chaque jour environ 1,5 grammes de squames. Cette quantité est largement suffisante pour nourrir une population d'acariens et également pour garantir leur survie dans des pièces qui ne sont pas toujours habitées.

A. Nom scientifique:

On distingue deux espèces principales :
Dermatophagoides pteronyssinus.
Dermatophagoides farinae.

Figure 2 : *Dermatophagoides farinae* [3]

B. Description:

Comme dit précédemment, les acariens sont de lointains cousins des araignées. A ce titre, ils possèdent 4 paires de pattes. Invisibles à l'oeil nu, ils mesurent de 0,2 à 0,4 mm de longueur. Ils ne vivent que 6 semaines mais se reproduisent très rapidement en conditions favorables (hygrométrie à 65-80% et température entre 20 et 30°C). Les femelles peuvent alors pondre un oeuf par jour. Ils se nourrissent des squames humains et animaux.

C. Epitope:

Où peut on rencontrer les acariens?
Et bien sous nos latitudes, les acariens prolifèrent dans nos intérieurs.

Toutes les maisons, même les plus propres abritent des acariens. On les retrouve dans la literie, les peluches, les canapés, les tapis, les moquettes...

Deux exemples montrant la capacité d'occupations des acariens dans notre environnement :

Un matelas peut contenir 2 millions d'acariens et on peut trouver jusqu'à 2000 acariens par gramme de poussière.

Les acariens sont présents tout au long de l'année de janvier à décembre.

D. Principaux allergènes:

Leurs allergènes sont classés en sept groupes (I à VII) selon leur poids moléculaire, leur localisation principale, leur rôle et leurs caractéristiques biochimiques.

Pour *Dermatophagoïdes pteronyssinus*, on a décrit au moins 7 allergènes [4,5] (ex: Der p1 (25KDa), Der p2 (14KDa), Der p3 (28-30KDa). Der p1 est le plus connu. Il s'agit d'une protéine d'action enzymatique cystine protéase de 25kDa localisée essentiellement dans les déjections des acariens. Cette protéine possède une instabilité chimique et thermique.

Ainsi l'exposition des enfants à 2 microgrammes de Der p1 provoque l'acquisition d'une sensibilité IgE dépendante. Chez des individus ainsi sensibilisés, l'exposition minimum à 10 µg de Der p1 déclenche des crises d'asthme, prévenues ensuite par l'éviction des acariens.

Néanmoins, une étude apparue dans **Clinical & Experimental Allergy** 36 (6), 831-839 [6] a démontré que les personnes atopiques ne sont pas forcément sensibles aux fèces des acariens mais à la carapace de l'acarien.

En effet, les techniques de biologie moléculaire permettent actuellement non seulement de dépister de nouveaux allergènes mais aussi de les produire afin de permettre une exploration clinique et biologique une fois les séquences aminés déterminées. Ainsi, les acariens livrent de nouveaux secrets.

Le but de l'étude publiée a été de caractériser les allergènes chitinases Der p15 et 18 de l'acarien *Dermatophagoïdes pteronyssinus* (DP) et de déterminer s'il s'agit d'un allergène chez l'Homme.

Pour cela, des ADNc ont été clonés par PCR avec une stratégie d'utilisation des amorces de DP basée sur la présence de séquences conservées de chitinases. La liaison des IgE aux polypeptides recombinants a été faite par immuno-sorbent test. Enfin, les souris ont été immunisées avec les

polypeptides et la réactivité croisée a été examinée.

Les chercheurs ont ainsi réussi à isoler deux variants de Der p15 correspondants à des protéines de 58,8 et 61,4 kDa. L'étude a aussi démontré que les séquences d'acides aminés ont 90% d'homologie avec Der f15, que l'ADNc de Der p18 code pour une protéine de 49,2 kDa ayant 88% de séquences identiques à Der f18 et que la spécificité IgE est détectée respectivement par 70% des patients avec Der p15 et 63% des patients avec Der p18 sur un échantillonnage de 27 sérums de patients allergiques.

En conclusion de ce travail, les auteurs démontrent qu'il existe des allergènes potentiels représentés par des chitinases des acariens DP. Ces allergènes ont de fortes homologies avec des séquences aminées de *Dermatophagoides farinae*. Ces chitinases sont reconnues par plus de la moitié des patients allergiques aux acariens.

Cependant, il reste maintenant à prouver si réellement ces chitinases sont des allergènes responsables d'allergies vraies chez l'homme, ou s'il s'agit d'allergènes cliniquement muets n'entraînant que des allergies croisées entre DP et DF sur le plan biologique.

Ce travail ne permet pas en effet, de faire la preuve d'une façon certaine de l'implication des chitinases 15 et 18 dans la pathologie respiratoire allergique humaine : il faut attendre des études avec des tests cutanés faits avec des extraits allergéniques contenant ces allergènes.

S'il s'avère qu'il existe bien des allergies aux chitinases, cela veut donc dire qu'il faudra dorénavant réaliser un « profil » allergénique spécifique à chaque patient avec étude non seulement des allergènes des groupes 1 et 2, mais également vis-à-vis de ces chitinases avant de se lancer dans une désensibilisation dont il faudra au préalable vérifier le contenu en allergènes spécifiques au patient.

Pourtant, cette notion de sensibilisation est à moduler car un seul contact ne peut être responsable d'une sensibilisation. Cette sensibilité est individuelle et dans d'autres cas une exposition répétée peut être nécessaire pour obtenir une sensibilisation.

E. Allergologie:

Les acariens sont responsables de 50% [7] des manifestations allergiques.

Ce sont les débris d'acariens morts et leur déjections qui provoquent des allergies. Leur inhalation est responsable de symptômes de type respiratoire (rhinite, asthme). Leur contact avec la peau provoque une dermatite atopique. On observe un pic d'intensité des symptômes à l'automne qui dure pendant l'hiver car à cette période les appartements sont moins bien aérés et plus chauffés.

Les acariens ne survivent pas quand l'air est trop sec et quand ils sont exposés à de fortes températures (60°C). Pour se prémunir des acariens il faut donc éviter la pose de moquettes, tentures, meubles capitonnés, peluches, rideaux,...

La literie doit être lavée régulièrement à 60°C et le matelas doit être équipé d'une housse anti-acarien de qualité médicale. Il faut abaisser la température des pièces à 18°C et les aérer régulièrement.

F. Réactions croisées:

Les réactions croisées sont des réactions allergiques apparaissant quand un sujet sensibilisé à un allergène rencontre un autre allergène qui a une origine taxonomique proche de celui-ci.

Ainsi il existe des sensibilisations croisées entre les acariens, les blattes, les escargots et les crevettes.

Pour exemple, la prévalence des sensibilisations aux escargots est de 8 à 17% [8] chez les patients sensibilisés aux acariens.

III. Les acariens de stockage:

A. Noms scientifiques:

Là aussi différentes espèces sont responsables de phénomènes atopiques.

Acarus siro
Lepidoglyphus destructor
Glycophagus domesticus
Tyrophagus putrescentiae

Tyrophagus putrescentiae [9]

Figure 3 :

B. Description:

Comme les acariens de la "poussière de maison" [7], les acariens de stockage se nourrissent de squames humains. Néanmoins, ils peuvent se nourrir des moisissures présentes dans les aires de stockage céréalières.

Ainsi on les rencontre dans la poussière des lieux de type grange et entrepôts où sont stockés du foin, de la paille, des grains et des farines. Ils sont également présents en zone urbaines, dans les cages des petits animaux domestiques et dans la poussière de maison. Leur développement ne connaît pas de saisons favorables et on peut les retrouver tout le long de l'année.

C. Principaux allergènes:

Comme pour les acariens de la poussière, les principaux allergènes sont les protéines des excréments des acariens voire certaines protéines de la « carapace » des acariens.

D. Allergologie:

Les allergènes des acariens sont pour la plupart du temps inhalés. Toutefois, il a été rapporté des cas d'allergie après ingestion de farines contenant des débris de tels acariens.

E. Réactions croisées:

Avec les autres acariens.

IV. Les différents tests des allergènes domestiques provenant des acariens:

Le diagnostic en allergologie respiratoire repose sur la mise en évidence d'un lien entre les symptômes et une exposition à un allergène suspecté. La confirmation de la responsabilité d'un allergène était jusqu'à présent établie sur une histoire clinique et la positivité d'un biomarqueur (test cutané et/ ou IgE spécifiques circulantes) signant un mécanisme IgE-dépendant. Cependant, dans la plupart des cas, la présence de l'allergène suspecté dans l'environnement domestique n'était jamais recherchée. Or dans l'allergie professionnelle, le seul moyen de confirmer la responsabilité d'un pneumoallergène domestique est de mettre en évidence sa présence au domicile du patient.

Cette attitude un peu plus rigoureuse dans le diagnostic des maladies respiratoires allergiques de l'environnement domestique aura des conséquences pratiques sur le traitement.

En effet, il sera possible de proposer des mesures d'éviction et d'en mesurer l'efficacité, de proposer plus facilement une désensibilisation devant l'association de symptômes évocateurs d'un mécanisme IgE-dépendant et d'une exposition faible à l'allergènes suspecté.

Par ailleurs, grâce à ces tests, des études épidémiologiques sur les relations entre exposition allergénique et apparition du terrain atopique, modulation de la sensibilisation et développement des symptômes ont pu être réalisées.

Enfin, sans l'évaluation quantitative de l'exposition allergénique, la comparaison des taux d'allergènes qui induisent des symptômes au domicile et lors des tests de provocation bronchique n'aurait jamais pu voir le jour.

Ainsi se dessinent deux catégories de méthodes de dosage: les tests domestiques, ou home tests, utilisables en pratique courante par les médecins (au lit du malade), et ceux qui requièrent un laboratoire spécialisé et seront réservés à la recherche épidémiologique ou expérimentale.

Actuellement, il existe quatre home tests disponibles sur le marché:

A. L'Acarex test:

1. Description du test:

Il s'agit d'un test semi-quantitatif [10,11] qui ne mesure que les allergènes des acariens dont la guanine provenant des fécès des acariens.

C'est le plus ancien puisque sa validation clinique a plus de 10 ans. Sa principale limitation est l'interprétation de classe (+) puisqu'elle correspond à un taux moyen d'allergènes du groupe 1 de 5,7 ug pour un écart de 0,03 à 25ug/g de poussière.

Il s'agit d'un test très simple d'utilisation disponible dans toutes les pharmacies et de nombreuses publications scientifiques ont validé ce test dont "Reevaluation of the Acarex test ten years later".

Le dosage dans la poussière de maison de la guanine provenant des fécès des acariens permet de préciser le degré d'infestation de la poussière de maison, de pièces de literie et de l'ameublement.

Figure 4 : Acarex Test : Pack, contenu et extérieur [12].

2. Interprétation du degré d'infestation:

a. Faire un Acarex test sur le produit d'aspiration de la moquette:

- Si le test est négatif, il suffit de vérifier tous les 3 à 6 mois.
- Si le test est (+), il faut changer la moquette par un revêtement lessivable, ou utiliser un acaricide et refaire l'opération tous les 3 à 6 mois.
- Si le test est (++ ou +++), changer la moquette pour un revêtement lessivable.

b. Faire un Acarex test sur le produit d'aspiration:

Si le test est positif, il faut remballer le sommier dans du plastique ou changer pour un sommier à latte.

B. Le Rapid test:

Ce test domestique [10] est plus récent et produit par Martin Chapman. Il permet de déterminer la présence significative d'allergènes d'acariens du groupe 2.

Le principe est la mise en évidence d'une bande de coloration d'intensité croissante en fonction de la fixation d'allergènes par des anticorps monoclonaux marqués à l'or sur une membrane de nitrocellulose.

Le test, d'utilisation simple est vendu avec un embout permettant l'échantillonnage standardisé de la poussière. La corrélation avec les allergènes d'acariens est semblable à celle de l'Acarex test.

La validation de cette méthode a été publiée récemment.

C. Le Dustscreen:

Il s'agit d'un test mis au point par A. de Weck et qui est disponible en Suisse et en Allemagne [12]. Le principe repose sur une technique d'immunodot. Ainsi, l'extrait de poussière est incubé avec une bandelette de nitrocellulose sur laquelle sont fixés des anticorps monoclonaux. Par la suite, la révélation de la fixation de l'allergène est obtenue grâce à l'ajout d'un deuxième anticorps et d'un substrat chromogénique donnant une

tache colorée. Sur une même bande, les allergènes d'acariens, de chat et de blattes peuvent être mesurés. Plusieurs publications scientifiques ont validé ce test. [13]

D. Aclotest:

Il s'agit d'un test italien [12] qui ne détecte que les allergènes d'acariens. Le principe est proche de celui du Dustscreen, à savoir la fixation d'anticorps polyclonaux sur une membrane de nitrocellulose, puis la révélation de la présence d'allergènes du groupe 1 par fixation d'un deuxième anticorps polyclonal fixé à des particules de colorant colloïde. Ce test a également été validé par une publication scientifique.

IV. Conclusion

Nous avons vu dans cette partie que les acariens colonisaient une très large partie de notre environnement et qu'il était facile de détecter leur présence.

Néanmoins, malgré ces connaissances, les acariens restent les principaux responsables des phénomènes d'atopie et d'asthme, de l'enfance à l'âge adulte, qui nécessiteront un suivi médical et un traitement parfois lourd de la maladie, sans oublier des moyens d'éviction des acariens nécessaires au bien-être du malade.

Partie 2 : La dermatite atopique et l'asthme

I. Les dermatites atopiques:

La dermatite atopique est une affection complexe qui associe des phénomènes d'hypersensibilité immédiate et retardée. C'est la première réaction en date des manifestations de l'atopie. Elle connaît donc des relations très étroites avec l'asthme.

A. Définition et symptômes:

La dermatite atopique est une dermatose ou eczéma constitutionnel ou atopique qui survient sur un terrain particulier qu'on appelle atopie.

Les premiers signes apparaissent vers l'âge de 2 à 3 mois, en moyenne 8 mois, puis l'eczéma évolue par poussées successives. Les symptômes associent des lésions érythémateuses, vésiculeuses et suintantes, des lésions lichénifiées c'est à dire des lésions sèches et dures par analogie au lichen, et des lésions de grattage dues au prurit souvent important [14,15].

Le derme superficiel comporte un infiltrat mononucléé (lymphocytes T) péri-vasculaire. La dilatation des capillaires superficiels est responsable de l'érythème et l'extravasation de protéines plasmatiques de papules oedémateuses.

Les vésicules peuvent être visibles macroscopiquement. Leur rupture à la surface de la peau détermine le caractère suintant et croûteux des lésions, et constitue un excellent milieu de culture pour les contaminants bactériens, d'où la fréquence de la surinfection (impétiginisation) staphylococcique.

Du fait du grattage, l'épiderme s'épaissit (lichénification) et devient, chez l'enfant et l'adulte moins susceptible à un suintement issu des vésicules. Les lésions de grattage peuvent cependant déterminer des brèches épidermiques et une exsudation secondaire, qui à son tour favorise l'infection.

La peau eczémateuse devient alors sensible aux cosmétiques et émoullissants d'où une attention particulière vis à vis des excipients qui peuvent sensibiliser l'enfant (ex: paraben et parfum). L'eczéma prédomine sur les régions convexes, sauf le nez et le pourtour de la bouche. La peau est souvent en dishydrose.

On observe le plus souvent un phénomène de saisons associé à l'apparition des lésions eczémateuses. Certaines s'améliorant en été et au bord de mer par exemple.

De plus, on peut remarquer que la dermatite atopique est sous la dépendance de facteurs héréditaires mais dont l'augmentation de prévalence au cours des dernières décennies s'explique préférentiellement par l'influence de facteurs environnementaux encore mal compris.

B. Epidémiologie:

La dermatite atopique commence dans 80% des cas avant l'âge de un an et dans 95% avant 5 ans. La répartition est égale dans les deux sexes, mais, après 10 ans, elle est deux fois plus fréquente chez les filles [14,15]. On estimait classiquement que l'eczéma guérissait dans 80% des cas, surtout s'il avait débuté précocément.

L'étude de la cohorte britannique de Williams et Strachan [16] portant sur 6877 individus suivis depuis 1958 fournit des résultats moins optimistes. Sur les 571 enfants ayant un eczéma signalé ou détecté à l'examen à l'âge de 7 ans, la proportion de ceux qui ont guéri aux âges de 11 et 16 ans est respectivement de 65 et 74%. L'âge de début de la dermatite atopique est sensiblement différent de celui donné par les études hospitalières: 49,4% avant un an, 22,2% entre un an et sept ans, 28,4% après l'âge de sept ans.

L'eczéma est le motif de 20%, entre 1 et 7 ans, des consultations de dermatologie pédiatrique et de 1% des consultations de pédiatrie générale.

C. Physiopathologie des dermatites atopiques:

La dermatite atopique est la manifestation cutanée de l'atopie qui est le résultat d'une réaction d'hypersensibilité médiée par des IgE et des lymphocytes T spécifiques [17]. L'atopie résulte d'une sécrétion élevée d'IgE en réponse à des antigènes de l'environnement appelés atopènes.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine des lésions d'eczéma impliquent trois partenaires: L'antigène, les cellules présentatrices de l'antigène du groupe des cellules dendritiques (CD) et les lymphocytes T (LT) spécifiques. Par comparaison, dans la réaction d'eczéma de contact, les molécules prises en charge par les cellules de Langerhans (CL) sont des haptènes (molécules de faible poids moléculaire), qui diffusent à travers l'épiderme. Dans la dermatite atopique, les antigènes/ allergènes (acariens, phanères, pollens) sont des grosses molécules (plusieurs centaines de milliers voire millions de daltons) classiquement incapables de pénétrer facilement dans les couches superficielles de l'épiderme et d'être prises en charge par les CL.

Ces allergènes sont porteurs d'activité enzymatique de type protéasique leur conférant la propriété de pénétrer l'épiderme et d'être pris en charge par les CL dont on connaît le rôle indispensable dans l'induction des réponses immunitaires spécifiques d'antigènes.

Le rôle de facteurs irritants associés sur une peau particulièrement sèche est également vraisemblable.

La dermatite atopique doit donc être considérée comme une hypersensibilité retardée de contact aux allergènes de l'environnement. Comme pour l'eczéma de contact, il faut considérer 2 phases: une phase de sensibilisation puis une phase d'expression de l'eczéma.

De plus, l'expérience clinique montre que beaucoup de facteurs non immunologiques (psychologiques, physiques, cliniques) vont permettre ou non le développement des lésions d'eczéma chez un individu sensibilisé.

1. La phase de sensibilisation

Cette phase ne survient que pour des individus ayant une prédisposition génétique car les allergènes sont présents dans l'environnement habituel de tout individu.

La sensibilisation [17] commence dans l'enfance et peut se faire à partir de la pénétration cutanée des antigènes mais aussi par aspiration dans les voies respiratoires ou par pénétration dans les voies digestives.

La pénétration des allergènes à travers la peau est favorisée par les anomalies de la barrière cutanée qui caractérisent les patients atopiques. En effet, la peau atopique est une peau sèche (xérose) et sans film hydro-lipidique naturellement protecteur qui limite le contact direct des molécules de l'environnement avec la barrière dermique. Le prurit de l'eczéma atopique en dehors des poussées d'eczéma est lié à la xérose cutanée et aboutit à la pénétration des molécules en contact direct avec la peau. Les allergènes peuvent alors être pris en charge par les CL. Il est donc logique de penser que leur pénétration à travers l'épiderme puisse suffire à générer une sensibilisation lors des premiers contacts avec les allergènes, puis des lésions d'eczéma lors des contacts ultérieurs.

Néanmoins, la pénétration des allergènes n'est pas limitée au tissu cutané, mais peut se faire à travers l'interface milieu extérieur/épithélium de revêtement, en particulier les muqueuses respiratoires et digestives. On parle alors de pneumallergènes et trophallergènes ou allergènes alimentaires.

Dans ces deux cas l'allergène est pris en charge par les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes.

En ce qui concerne les nourrissons et les petits enfants, ces deux voies sont certainement très importantes pour la sensibilisation aux différents allergènes. En effet, dans ces cas, le système immunitaire muqueux est immature. La barrière réalisée par les IgA sécrétoires n'est pleinement développée que vers l'âge de 10 ans et les premiers mois de la vie sont cruciaux pour la mise en place correcte des mécanismes normaux de tolérance aux antigènes de l'environnement qui caractérisent l'immunité de la muqueuse. Il est également certain que l'inhalation de pneumallergènes

ou l'ingestion de trophallergènes peuvent induire des poussées cutanées au cours de la dermatite atopique.

Les lésions d'eczéma de la DA nécessitent une présentation de peptides d'allergènes par des cellules dendritiques à des LT spécifiques CD4+ et CD8+ par présentation de complexes peptides/CMH de classe II et de classe I respectivement dans les ganglions lymphatiques drainant le site de pénétration de l'antigène ainsi qu'à des lymphocytes B qui, différenciés en plasmocytes, synthétiseront des IgE. L'activation de sous populations de LT CD4+ douées d'activité régulatrice (CD4-CD25+) est également possible. Des lymphocytes CD8+ de type Tc2 synthétisant de l'IL-5 et de l'IL-3 pourraient également être impliqués. Les LT mémoires quittent alors le ganglion et se retrouvent dans la circulation générale.

La migration préférentielle dans les tissus cutanés serait liée à l'expression des molécules CLA (cutaneous lymphocyte antigen) par les LT spécifiques autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques et ainsi leur reciblage vers les structures cutanées.

Ces IgE spécifiques des allergènes qui ont été synthétisées par les plasmocytes vont ensuite se fixer sur les CL cutanées qui possèdent des récepteurs de forte affinité, FcεRI capables de lier les fragments Fc des IgE. L'expression des récepteurs aux IgE sur les CL n'est pas un phénomène stable mais varie considérablement en fonction de l'environnement de la cellule et du taux d'IgE circulant. Cette expression faible en peau non lésionnelle augmente beaucoup en peau inflammatoire de dermatite atopique ou d'autres dermatoses. Ces expressions suggèrent que des cytokines de type Th2 (IL-2, IL-3) produites par l'infiltrat inflammatoire modulent l'expression des FcR aux IgE.

2. La phase d'expression de l'eczéma:

Une fois l'individu sensibilisé par voie cutanée ou muqueuse, les contacts ultérieurs avec l'allergène en cause peuvent induire des lésions d'eczéma. L'allergène qui pénètre les couches superficielles de l'épiderme, est pris en charge par les CL épidermiques et des cellules dendritiques dermiques ayant des molécules IgE fixées à leurs récepteurs de surface. Les allergènes fixés par les IgE induisent le pontage des molécules d'IgE

aboutissant à 2 phénomènes: l'internalisation des allergènes et l'activation des CL, aboutissant à leur migration et à la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6n l'IL-8 ou le TNFalpha. Après internalisation du complexe IgE/allergène, se déroule l'apprêtement des allergènes qui aboutit à l'expression de peptides dans les niches présentatrices des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les CL migrent dans le derme où elles sont alors capables de présenter les peptides aux LT spécifiques qui activés produisent des cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5). L'IL-4 est le facteur principal de commutation isotypique IgG vers IgE et entretient donc la synthèse d'IgE et la production d'IL-5. Ce qui est responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles. L'activation de lymphocytes T est suivie de l'activation d'autres types cellulaires, kératinocytes et cellules endothéliales principalement, ce qui aboutit à la production de cytokines inflammatoires et à la productions de chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires du sang vers la peau [17].

3. Régulation de l'inflammation cutanée:

L'eczéma de la DA évolue par poussées entrecoupées de rémissions spontanées. Les mécanismes en cause dans la régulation de l'inflammation sont très mal connus. Des arguments indirects suggèrent que la résolution de la DA passerait par l'activation de LT régulateurs de type 1 producteurs d'IFN γ , molécules inhibitrices de l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2. Les études cinétiques de production de cytokines au cours du développement des réactions d'eczéma ont récemment montré que la physiopathologie de l'activation lymphocytaire T était en réalité plus complexe. Si 24 heures après le contact cutané avec l'allergène, les LT sont de type 2, dès 48 heures, les LT produisent des cytokines de type 1 (IFN γ , IL-2) ou des cytokines partagées par les 2 types 1 et 2, correspondant alors aux LT de type 0 [17].

4. Evolution:

◆ Evolution globale

La période du nourrisson est celle qui comporte le plus de formes étendues mais l'évolution est spontanément bonne, avec une rémission complète dans la majorité des cas. Les formes persistant dans l'enfance sont plus localisées. La résurgence à l'adolescence ou chez l'adulte jeune est possible, fréquemment dans un contexte de stress.

La survenue d'autres manifestations atopiques est habituelle sous forme de manifestations respiratoires (asthme vers 2 à 3 ans, puis rhinite), d'autant plus fréquente qu'il y a des antécédents familiaux atopiques au premier degré. Les épisodes cutanés peuvent coexister avec l'atteinte respiratoire ou alterner. L'asthme patent (ou équivalents asthmatiques, sous forme de toux sèche nocturne, gêne respiratoire avec sifflement respiratoire au froid, à l'effort, au rire ou lors d'épisodes infectieux ORL ou respiratoires) devient souvent plus gênant pour l'enfant que l'eczéma.

Une allergie alimentaire, responsable de manifestations d'hypersensibilité immédiate (urticaire, oedème de Quincke voir choc anaphylactique) peut co-exister avec une DA. Il est revanche rare que l'allergie alimentaire s'exprime par des lésions isolés de DA.

◆ Marqueurs biologiques de pronostic et de gravité

Le taux des IgE sériques est proportionnel à la gravité de la dermatite atopique. Aucun autre marqueur n'a actuellement sa place en routine.

◆ Complications

- *Surinfections cutanées bactériennes ou virales*

Dans toutes les périodes d'activité de la maladie, les surinfections cutanées bactériennes ou virales sont les complications les plus

communes. Les lésions sont souvent surinfectées par *Staphylococcus aureus*. Une étude de Stalder [18] montre que, spontanément, la peau de l'eczémateux est colonisée par le staphylococoque, mais après traitement des lésions par les dermocorticoïdes, la fréquence de cette colonisation diminue de façon très significative car l'intégrité du revêtement cutané est restaurée. Toutefois, l'impétiginisation est difficile à apprécier dans les formes aiguës exsudatives. La présence de lésions vésiculo-bulleuses inhabituelles fera évoquer le diagnostic de surinfection et prescrire en plus du traitement aux dermocorticoïdes, un traitement antibiotique local ou général pour éviter une surinfection systémique.

Autre risque de surinfection: La surinfection à virus herpès (HSV1 essentiellement). Elle réalise la pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg ou eczéma herpeticum [17]: fièvre, lésions surajoutés d'herpès, surinfection staphylococcique fréquente. L'hospitalisation s'impose permettant d'affirmer le diagnostic (examen direct virologique) et de mettre en oeuvre le traitement (aciclovir IV).

Une forme particulière localisée au niveau du visage comporte une surinfection à *Pityrosporum orbiculare* (ou *Malessezia furfur*) [19], levure saprophyte du revêtement cutané humain qui colonise la peau dès le 15ème jour de la vie. Elle est particulièrement abondant dans les zones riches en glande sébacées.

- *Retard de croissance.*

Un retard de croissance peut être associé dans les DA graves et se corrige souvent de façon spectaculaire quand la DA est traitée efficacement. Le rôle des dermocorticoïdes dans le retard de croissance n'est pas en revanche établi.

- *Complications ophtalmologiques.*

Elles sont rares et du type kératoconjonctivite ou cataracte.

- *Dermites de contact.*

Compte tenu de l'importance des soins locaux dans cette affection,

il y a un risque important de sensibilisation de contact au long cours. Il est donc nécessaire d'évoquer cette hypothèse et de tester (test épicutanés) les patients qui répondent mal aux traitements habituels. L'éviction de l'agent sensibilisant pouvant alors améliorer considérablement la symptomatologie. Ces données obligent à une attitude préventive dans l'utilisation des topiques potentiellement à risque (conservateurs, parfums, néomycine,...) et des métaux, nickel en particulier (percement d'oreilles, bijoux fantaisie).

D. Diagnostic

Le diagnostic de DA est clinique et anamnestique.

Critères de diagnostic de la dermatite atopique de l'United Kingdom Working Party [20].

Critère obligatoire: dermatose prurigineuse associée à 3 ou plus des critères suivants:

- 1- Antécédents personnels d'eczéma des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, face antérieure des chevilles, cou) et / ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans
- 2- Antécédents personnels d'asthme ou de rhume des foins (ou antécédents d'asthme, de dermatite atopique, ou de rhinite allergique chez un parent au premier degré chez l'enfant de moins de 4 ans)
- 3- Antécédents de peau sèche généralisée (xérose) au cours de la dernière année
- 4- Eczéma des grands plis ou eczéma des joues, du front et des convexités des membres chez l'enfant au dessous de 4 ans
- 5- Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (critère utilisable chez les plus de 4 ans seulement)

Aucun examen complémentaire n'est nécessaire au diagnostic positif. Une éosinophilie et une augmentation des IgE sont fréquemment observées. Leur recherche n'est pas indispensable.

1. Diagnostic positif [17]

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

La DA commence communément dans les premiers mois de la vie généralement vers 3 mois, mais parfois dès le premier mois. Elle associe les signes suivants:

- Le prurit: Il est souvent net et responsable de troubles du sommeil dès les premiers mois. Le grattage manuel est souvent précédé de mouvements équivalents dès le 2ème mois: frottement des joues contre les draps et les vêtements, agitation et trémoussement des membre et du tronc.

- La topographie des lésions: L'atteinte est symétrique et concerne les convexités des membres, du visage avec un respect assez net de la région médiofaciale en particulier la pointe du nez. Sur le tronc, les lésions s'arrêtent généralement à la zone protégée par les couches. L'atteinte des plis est parfois notée dès cet âge. Au cuir chevelu, certains enfants ont une atteinte initialement "séborrhéique", comportant des squames jaunâtres, grasses.

- L'aspect des lésions: Il est variable selon la gravité de la DA et le moment de l'examen (poussées ou rémission). Les lésions aiguës sont suintantes puis croûteuses, et souvent impétiginisées. Elles sont mal limitées le plus souvent. La xérose cutanée n'est pas toujours au premier plan. Dans la deuxième année, la peau tend à devenir sèche de façon plus constante. Dans les formes mineures, les lésions sont peu inflammatoires et palpables sous forme de rugosité cutanée des convexités. Les éléments de description les plus utiles pour établir un score lésionnel d'intensité chez le nourrisson sont: l'érythème, l'oedème (papules oedémateuses), les excoriations qui témoignent objectivement du prurit, et le suintement associé aux croûtes qui témoigne de l'acuité des poussées vésiculeuses. Les lichénifications ne commencent à apparaître que dans l'enfance, mais parfois plus tôt dans la deuxième année chez les enfants noirs ou asiatiques.

◆ Chez l'enfant

Au delà de deux ans, les lésions cutanées sont volontiers plus localisées aux plis (cou, coudes, genoux) ou comportent des zones ciblées (mains et poignets, chevilles, mamelon, fissures sous articulaires) qui subsistent de façon chronique et parfois isolées. Des poussées saisonnières sont notées le plus souvent en automne et en hiver. Certains enfants restent handicapés par des poussées plus généralisées qui peuvent revêtir un aspect de prurigo aux membres. Dans les formes graves, une atteinte inversée pour l'âge peut encore toucher les faces d'extension des membres en particulier aux coudes et genoux. La lichénification prédomine sur les zones d'érythème et d'œdème. Les signes mineurs comme la pigmentation infra-orbitaire, les plis sous-palpébraux (Dennie-Morgan) sont plus nets. La xérose est un élément plus constant que chez le nourrisson et pose fréquemment le problème d'une ichtyose vulgaire (la peau prend un aspect d'écailles de poisson) associée. Ce trait est fréquemment retrouvé chez un des parents. L'amélioration de cette xérose est constante en été et nécessite des soins émollients redoublés en hiver.

Au visage, mais aussi parfois de façon plus diffuse, des "dartres" achromiques (*Pityriasis alba*) constituent un motif de consultation esthétique, en particulier l'été. Un aspect de pulpites sèches parfois fissuraires des mains et des pieds ainsi qu'une dyshidrose peuvent parfois être les seules manifestations de l'atopie.

◆ Chez l'adolescent et l'adulte

La DA manifeste une période de recrudescence à l'adolescence souvent à l'occasion de conflits psychoaffectifs ou de stress. Si le début de l'affection est situé à cette époque de la vie, les critères anamnésiques pour la période infantile sont souvent pris en défaut. Un début tardif à l'âge adulte, bien que difficile à exclure, doit faire effectuer des examens complémentaires, pour éliminer une autre affection (gale, dermatite de contact, dermatite hépétiforme ou pemphigoïde bulleuse, maladie de Hodgkin,...).

Parmi les aspects symptomatiques, les formes graves peuvent se manifester à l'extrême sous un aspect érythrodermique, ou plus communément sous forme de prurigo lichénifié prédominant aux membres. Des aspects cliniques similaires à la période de l'enfance sont associés, en particulier l'atteinte lichénifiée flexurale. L'atteinte "tête et cou" étant commune.

◆ Index SCORAD de dermatite atopique (figure 5)

Plusieurs scores ont été utilisés pour estimer objectivement la sévérité de l'eczéma. Le plus connu jusqu'ici était celui de Hanfin et Rajkaa [21].

Le plus pertinent est le SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) proposé en 1993 par un groupe d'experts de l'European Task Force on Atopic Dermatitis, en France Stalder et Taïber [21,22]. Il permet de suivre l'évolution des lésions d'une consultation à l'autre, ce qui est important au cours d'études cliniques ou si plusieurs observateurs sont conduits à voir le même patient, mais il ne tient pas compte du retentissement sur la qualité de la vie.

Le calcul du SCORAD se fonde sur 3 éléments: L'étendue des lésions (selon une cotation analogique à l'évaluation des brûlures) , l'intensité des lésions (érythème, papules, croûtes, excoriations, lichénification) et l'importance des symptômes subjectifs (prurit et troubles du sommeil). Un médecin habitué peut calculer un SCORAD en 5 minutes, mais l'aide d'un petit programme informatique est nécessaire. La dermatite atopique est alors classée en 3 formes: légère (SCORAD<25), modérée (SCORAD compris entre 25 et 50), sévères (SCORAD>25).

La DA provoque des répercussions chez l'enfant, liées au prurit (insomnie) ou à l'aspect inesthétique des lésions. Il en résulte des troubles de l'apprentissage scolaire, psychologiques (bégalement, agitation) corrélés avec la gravité des lésions. Une étude australienne a montré que les répercussions sociales et financières de la dermatite atopique étaient nettement supérieures à celles de l'asthme et du diabète.

Il existe aussi des conséquences sur la vie familiale, plus importantes que pour d'autres maladies chroniques comme l'asthme ou le diabète sur le sommeil des parents, leur activité professionnelle et même la vie du couple.

Lorsque que la DA ne répond pas bien à un traitement dermatologique bien conduit, il faut prendre l'avis d'un dermatologue-allergologue. Surtout ne pas proposer "pour voir" des modifications diététiques intempestives telles que changements de laits, éviction systématique du lait de vache ou des oeufs, sans preuve formelle apportée par l'enquête allergologique (tests cutanés, éventuellement tests de provocation).

La rentabilité diagnostique de ces investigations serait plus importante pour les eczémas étendus que pour les eczémas légers. Selon différentes statistiques, un facteur allergique est observé dans 50 à 80% des cas, pourcentage qui dépend bien sûr de l'exhaustivité des investigations. Dans le détail, on retrouve une allergie aux allergènes de contact (40-45% des cas), aux aliments (30-40%), aux pneumoallergènes (30-35%). Les acariens étant responsables aussi bien d'allergies liées à des allergènes de contact qu'à des pneumoallergènes.

2. Le diagnostic différentiel

◆ Le nourrisson

Il inclut la gale, la dermatite séborrhéique et le psoriasis.

Un examen physique complet est impératif pour ne pas porter par excès un diagnostic devant toute dermatose "eczématiforme". La notion de chronicité et d'évolution à rechutes est importante pour le diagnostic. Les formes débutantes étant d'interprétation difficile. En cas de doute, une

biopsie sera effectuée. L'eczéma de contact est possible à tout âge et même chez le nourrisson. Un interrogatoire dans ce sens est impératif et éventuellement des tests cutanés appropriés doivent être réalisés en cas de doute.

En cas de point d'appel supplémentaire: Infections cutanées et/ou profondes répétées, anomalie de la croissance, purpura, fièvre inexplicée, des examens complémentaires immunologiques seront nécessaires à la recherche d'une DA ou d'un tableau eczématiforme révélateur d'un syndrome génétique impliquant un déficit immunitaire [17].

◆ **Enfant, adolescent, adulte**

Il est d'autant plus restreint que la notion de chronicité avec évolution à rechutes est bien établie. Les diagnostics de dermite de contact et parfois de psoriasis doivent être éliminés. Les tests allergologiques sont alors utiles pour trouver le facteur de contact en cause.

3. Les tests allergologiques cutanés : Immédiats et retardés

◆ **Tests d'hypersensibilité immédiate : Les pricks-tests [25]**

Les pricks-tests démontrent la présence d'IgE spécifiques vis-à-vis d'un allergène porté par un mastocyte cutané.

Lorsque l'allergène est présent, le mastocyte est activé et libère ses médiateurs vaso-actifs responsables d'œdème, d'érythème et de prurit (triade de Lewis). La réaction commence en 5 minutes et devient maximum en 20 minutes.

La triade de Lewis se produit en cas de réaction antigènes/anticorps et aussi en cas d'histamino-libération directe par phosphate de codéine par exemple ou par l'injection d'histamine dans le derme.

Le matériel à usage unique utilise une pointe sèche de quelques millimètres, en plastique la plupart du temps, qui permet la puncture à travers l'allergène appliqué sur une peau tendue. La zone testée est, en règle générale, la face antérieure de l'avant-bras ou le dos.

- Il n'y a pas de batterie standard d'allergènes. Ceux-ci sont des extraits commerciaux (acariens, végétaux, phanères animales) standardisés.
- La réactivité de la peau est testée par deux témoins positifs (histamine et phosphate de codéine) et un témoin négatif (liquide de dilution des allergènes).
- Après 15 minutes, les tests sont essuyés et un test positif se traduit par l'apparition d'une papule, d'un érythème en périphérie et de prurit. C'est la mesure de la papule et sa comparaison au témoin qui permet d'estimer la positivité du test d'autant que s'y associe l'érythème périphérique.

L'enquête allergologique ne s'arrête pas à la découverte d'un test positif. Il faut, si possible, confirmer cette positivité (dosage *in vitro* des IgE spécifiques). Il faut surtout déterminer la pertinence de ce test positif par confrontation à l'histoire clinique du patient, voire par tests de provocation.

◆ Tests d'hypersensibilité retardée : Tests épicutanés (patch-tests) [25].

Le principe de ces tests est de reproduire la lésion d'hypersensibilité retardée, c'est-à-dire érythème et vésiculation (eczéma), par une réintroduction de l'allergène sur la peau.

Ces tests sont effectués après un interrogatoire minutieux qui a recensé les thérapeutiques utilisées, les produits d'hygiène et cosmétiques, les occupations professionnelles et extraprofessionnelles...

Le patient doit répondre à certaines conditions: pouvoir être revu à 48, voire 72 h, pour la lecture des tests, et avoir une bonne immunité cellulaire, notamment absence de traitement par corticothérapie générale, immunosuppresseurs...), tandis que le dos, siège de pose habituelle des tests, ne doit pas être le siège d'une dermatose évolutive.

- Le matériel utilise un patch-test, c'est-à-dire un disque support de l'allergène, associé à une rondelle de protection isolante et occlusive et un adhésif non réactogène. Il existe des variantes, notamment les photos patch-tests pouvant être irradiés en UVA ou en lumière polychromatique pour dépister une photo-sensibilisation. Les tests sont posés sur le dos, après avoir supprimé tout traitement pouvant interférer avec la lecture (antihistaminiques depuis au moins une huitaine de jours, corticothérapie locale ou générale). Les patch-tests utilisent les allergènes standardisés (batterie européenne) les plus fréquents ou des allergènes spécialisés en

fonction de la profession.

- La lecture, après 48, voire 72 h (si les dermocorticoïdes sont testés) doit exiger un aspect d'eczéma avec prurit, érythème, oedème, vésicules, car il faut différencier une réaction de sensibilisation d'une simple réaction d'irritation.

- La seule preuve de la responsabilité de l'allergène dans la symptomatologie du malade est apportée par l'épreuve d'éviction de cet allergène qui permet la guérison. En effet, un test positif peut ne pas correspondre à l'histoire actuelle du malade et témoigner d'une autre sensibilisation non responsable du tableau.

E. Principes thérapeutiques

1. Education et observance:

Dans une affection chronique comme la dermatite atopique, la demande des malades ou de leurs parents est importante à cerner pour obtenir une adhésion au projet thérapeutique. Les points majeurs sont les suivants:

- La dermatite atopique est une affection chronique. Son traitement doit l'être également et donc adapté à cette réalité. Ceci doit être clair dans l'exposé du projet thérapeutique. La "guérison" n'est pas l'objectif proche.

- Les soins locaux sont indispensables, ils permettent de rétablir la barrière cutanée compromise par l'eczéma.

- Les dermocorticoïdes sont efficaces et non dangereux quand ils sont utilisés judicieusement, sous surveillance médicale. Ils ne favorisent pas l'apparition de l'asthme. Leur utilisation inadéquate ou leur sous-utilisation est la cause majeure de la sensation d'impuissance ou de refus thérapeutique de certaines familles.

- Les alternatives aux traitements locaux sont limitées et doivent être pesées en fonction de l'observance de cette prise en charge de base. Les traitements généraux, en dehors des antibiotiques et antiviraux, qui sont

parfois nécessaires, ne viennent qu'en complément lors des poussées ou en cas d'échec d'un traitement local correctement effectué.

- Des explorations allergologiques qui peuvent avoir pour conséquence de modifier l'environnement ou l'alimentation, si les arguments sont solidement étayés, pourront être envisagées en cas d'échec d'un traitement local correctement effectué.
- Une information sur les facteurs aggravants doit être donnée.
- Dans les formes graves, une hospitalisation reste totalement justifiée pour parfaire l'éducation ou pour réaliser correctement certains tests.

2. Réalisation pratique du traitement:

a. Traitements locaux

◆ Les antiseptiques:

Les antiseptiques (triclosan, triclocarban, chlorhexidine, hexamidine) sont actifs mais parfois irritants.

L'éosine, le permanganate de potassium, le sulfate de cuivre sont moins actifs, mais mieux tolérés, indiqués dans les formes suintantes (asséchantes).

Dans tous les cas, il faut bien rincer après leur usage.

◆ Les dermocorticoïdes

La lutte contre l'inflammation repose actuellement encore sur l'utilisation des dermocorticoïdes qui sont le seul traitement anti-inflammatoire actif commercialisé. Il faut prendre du temps pour bien convaincre les parents que la corticothérapie locale bien menée, surveillée, est le seul traitement efficace de la DA et il faut savoir que le risque de sous-utilisation de la corticothérapie locale est en fait beaucoup plus important que le risque de sur-utilisation. Il faut aussi expliquer aux

parents sur quelles zones mettre la corticothérapie locale en leur montrant les lésions à traiter, comment l'appliquer, c'est-à-dire en massant légèrement les lésions sur peau sèche mais plutôt en fin de journée afin de mieux soulager l'enfant pendant la nuit.

Les dermocorticoïdes utilisés sont le plus souvent des crèmes, beaucoup plus agréables et pratiques sur ce type de eau, mais certains enfants réagissent beaucoup mieux aux pommades. Les crèmes sont utilisées sur les lésions suintantes en phase aiguë, les lotions sur le cuir chevelu. Le compte des tubes utilisés évite les excès.

En général, chez le nourrisson, il s'agit de produit de niveau III c'est-à-dire d'activité modérée et de niveau II d'activité forte. En principe, les produits de niveau I (activité très forte) sont utilisés chez les enfants plus âgés, après desinfections. L'utilisation se fait classiquement une fois par jour au début du traitement; certains préconisent, après 10 à 15 jours de traitement, un traitement alterné un jour sur deux afin d'éviter un phénomène de rebond trop rapide [26].

Il faudra toujours répéter les règles suivantes: contre-indication au niveau du siège chez le nourrisson du fait du rôle occlusif des couches, et sur les paupières; éviter l'application sur les plis inguino-cruraux et la face interne des cuisses en période pubertaire à cause du risque de vergétures.

Même s'ils peuvent passer la circulation systémique, les dermocorticoïdes n'entraînent aucun retentissement clinique si le protocole d'utilisation et la technique d'application sont corrects comme l'utilisation dégressive pour éviter les rebonds.

Par contre, chez le nourrisson, des syndromes cushingoïdes et une cassure de la courbe de croissance en taille ont été décrits en cas d'utilisation prolongée et/ou intempestive. Des effets locaux sont connus en cas d'utilisation prolongée: atrophie cutanée, érythrose, hypertrichose, granulome glutéal infantile.

Le respect absolu des règles de prescription permet d'éviter ces effets secondaires.

Les dermocorticoïdes constituent le traitement de la plupart des poussées de dermatite atopique. Il faut lutter contre la corticophobie, tout en étant économe dans la prescription de corticoïdes.

Classe	Niveau d'activité	Appellation. DCI
--------	-------------------	------------------

I	Très fort	Bétaméthasone, Clobétasol
II	Fort	Hydrocortisone, Hydrocortisone, Diflucortolone, Difluprednate, Flucinolone
III	Modéré	Aclométasone, Désonide, Flucinomide, Fluocortolone, Triamcinole
IV	Faible	Hydrocortisone

Figure 6 : Les classes de dermocorticoïdes [26]

◆ Les Antibiotiques locaux

Ils sont uniquement appliqués sur les lésions impétiginées (acide fusidique = FUCIDINE).

◆ Les nouvelles molécules

Les traitements par immunosuppression locale vont être incontestablement développés dans les années qui viennent. Les essais thérapeutiques sont bien déjà avancés et ont permis de démontrer une efficacité incontestable. Il est en effet tentant, du fait de la toxicité de l'immunosuppression par voie systémique, d'utiliser une immunosuppression locale qui devrait permettre d'éviter les effets secondaires des immunosuppresseurs et de remplacer progressivement, dans certaines indications, la corticothérapie locale pour éviter les effets secondaires locaux de celle-ci.

- L'un des premiers à être introduit a été le **tacrolimus** ou FK506 qui est un nouveau macrolide. Il a été introduit dans les années 1990 par voie systémique, par voie orale pour la prévention des rejets de greffe après transplantation, essentiellement hépatique. Son utilisation systémique est associée à des effets secondaires importants, proches de ceux de la ciclosporine, c'est-à-dire avant tout la néphrotoxicité et l'hypertension. Le mécanisme du tacrolimus est assez proche de celui de la ciclosporine mais le tacrolimus a une action locale plus importante et plus nette que la

ciclosporine.

In vitro, les effets du tacrolimus sont une inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes et des basophiles, une inhibition de l'IL-2, l'IL-3, l'IL-4 et l'IL-5, et une stimulation de la production d'interféron gamma [27]. Le traitement par voie topique a été utilisé sous forme de pommade à 0,03, 0,1 et 0,3 pour 100. Les dernières études ne retiennent que les concentrations de 0,03 et 0,1 p. 100, et il ne semble pas y avoir de bénéfice supplémentaire avec la concentration de 0,3 p. 100. L'efficacité a été démontrée dans des études à court terme et à plus d'un chez l'enfant comme chez l'adulte [28,29]. On commence par une application à 0,01 p. 100 matin et soir puis l'on peut passer à une application le soir. Le relais par une concentration à 0,03 p. 100 est possible par la suite.

L'effet secondaire majeur est une irritation (sensation de brûlure parfois très violente) survenant en tout début de traitement. L'application de glaçons dans un sac plastique peut aider à faire passer le premier quart d'heure souvent douloureux. Au bout de trois ou quatre jours, lorsque la barrière cutanée s'est améliorée, la sensation de brûlure disparaît le plus souvent. Si le visage est trop irrité ou si la tolérance est trop mauvaise, on peut commencer la première semaine par une corticothérapie locale sur le visage et le cou. Cette corticothérapie peut toujours être arrêtée après une semaine et le relais aussitôt pris par le tacrolimus qui sera beaucoup mieux toléré sur une peau redevenue quasiment normale. Aucun effet systémique n'a été démontré. De plus le tacrolimus présente le grand avantage, à la différence des dermocorticoïdes, de pouvoir être arrêté sans que cet arrêt provoque un effet rebond. Au contraire, lors de cures discontinues, on observe des rechutes de moins en moins importantes. (20 de thérapeutique dermatologique).

- Le **SDZ ASM 981** est également issu d'un nouveau macrolactame dérivé de l'ascomycine.

Le SDZ ASM 981 inhibe la dégranulation des mastocytes et supprime la production du TNF (4 de thérapeutique dermatologique). Il inhibe également des réponses inflammatoires aux allergènes chez des souris et des rats sensibilisés et a été montré efficace par voie locale chez l'animal au cours d'eczémas de contact expérimentaux. Il est également démontré que ce produit n'entraîne pas d'atrophie cutanée chez le cochon lorsqu'il est appliqué avec occlusion. La première étude chez l'adulte a été faite par Van Leent et al. dans une étude comparative droite-gauche comparant

une crème à 1 p. 100 de SDZ ASM 981 à un placebo chez 34 adultes atteints de dermatite atopique modérée [30]. Les applications étaient faites deux fois par jour et ont montré une diminution significative du score clinique en 5 jours. Au bout de 3 semaines de traitement, la réduction du score clinique était de 71,9 p.100 pour le score global du côté traité par le principe actif alors qu'elle n'était que de 10,3 p. 100 du côté traité par placebo. Il n'y a pas eu d'effet secondaire systémique.

◆ Les émoullients ou traitements de la xérose

Ce sont les produits à usage topique: onguents, pommades, crèmes par activité émoulliente croissante. Ils servent à reconstituer le film hydro-lipidique normal. On les applique soit sur les zones sèches de la peau soit en relais des corticoïdes topiques dont ils prolongent l'effet. Il faut adapter l'émoullient à l'état de la peau. Il faut surtout éviter les émoullients qui contiennent dans leur composition des substances allergisantes (huiles d'amandes douces, arachide) ou irritantes (kératolytiques contenant de l'urée). Il faut "trouver" l'émoullient le plus efficace chez le patient (variations individuelles). Un bon traitement de la xérose, correctement suivi, permet d'espacer les poussées d'eczéma.

b. Traitement généraux

◆ Les anti-histaminiques H1

Classiquement, la prescription des anti-histaminiques (anti-H1) au cours de l'eczéma a pour but de lutter contre le prurit.

L'**hydroxyzine**, la **dexchlorphéniramine**, la **méquitazine** sont efficaces mais sédatifs à la différence des anti-H1 de dernière génération (loratidine, cétirizine) dont l'efficacité permet une seule prise et dénués d'activité sédatif.

Il faut souvent "trouver" l'anti-H1 adapté au patient.

D'autre part les **anti-dégranulants** (kétotifène) sont également actifs. Au cours des dernières années, les études ont démontré que le kétotifène et la cétirizine, prescrits chez les nourrissons atteints d'eczéma (donc à haut

risque de développer un asthme), pouvait prévenir l'apparition de l'asthme dans un pourcentage de cas significatif. C'est une nouvelle piste pour la prévention secondaire de l'asthme, mais qui n'a pas reçu d'AMM [26].

En effet, Ikura (Tokyo) et Naspitz (Sao Paulo) ont montré que le kétotifène, prescrit pendant une durée de un an, pouvait éviter l'apparition de l'asthme chez les nourrissons atteints de dermatite atopique n'ayant aucun symptôme évocateur d'asthme (toux et/ou sibilances) au début de l'essai [31]. Sur 121 nourrissons examinés tous les 2 mois pendant 1 an, 8 cas d'asthme sur 53 enfants (13,1%) sont apparus dans le groupe "traité" contre 25 sur 60 (41,6%) dans le groupe "placebo", différence statistiquement significative.

Des résultats similaires ont été obtenus par Bustos et al. [32]. Les résultats de l'étude ETAC montrent qu'un traitement de 1 an par la cétirizine réduit de moitié le risque d'asthme chez les nourrissons atteints de dermatite atopique associée à une sensibilisation aux acariens ou aux pollens [33].

◆ Les antibiotiques et antiviraux.

Les complications à type d'impétiginisation seront traitées par antibiothérapie par voie générale. Dirigée contre *Staphylococcus aureus*. Elle fait appel à l'acide fusidique, aux céphalosporines de première génération, aux pénicilline M (cloxacilline, oxacilline) et aux macrolides.

DCI	Posologie usuelle quotidienne
Cloxacilline	20 à 50 mg/j
Oxacilline	35 à 50 mg/j
Acide fusidique	40 à 60 mg/j en 2 ou 3 prises
Céphalosporines de première génération	
Céfaclor	40 mg/j en 3 prises
Céfadroxyl	50 mg/j en 2 prises
Céfatrizine	35 mg/ en 2 prises

Macrolides	
Josamycine	50 mg/j en 3 prises
Roxithromycine	6 mg/j en 2 prises
Spiramycine	150000 UI/kg/j en 3 prises

Figure 7 : Antibiotiques par voie générale [34]

La complication majeure et la plus grave est le syndrome de Kaposi-Juliusberg appelé également eczéma herpeticum. Le traitement s'impose d'urgence avec une hospitalisation où seront pratiqués une réhydratation lorsque celle-ci est éventuellement nécessaire, un traitement par antibiothérapie générale éventuellement adapté sur les prélèvements bactériologiques et un traitement antiviral par aciclovir en perfusion lente à la dose de 500mg/m² trois fois par jour.

◆ Les corticoïdes

La corticothérapie n'est licite qu'en cas de poussée grave d'eczéma rebelle aux traitements locaux. Au regard des risques systémiques, la corticothérapie orale doit être de durée courte, puis prescrite à jours alternés par exemple une semaine à raison de 2mg/Kg, puis dégressive sur une semaine jours, puis 1 jour sur 2. Mais il s'agit d'une alternative tout à fait exceptionnelle.

DCI	Nom commercial	Posologie usuelle quotidienne
Bétaméthasone	Betnesol, Célestène	0,003 à 0,3 mg/kg/j
Prednisone	Cortancyl	0,25 à 2 mg/kg/j
Dexaméthasone	Décadron, Dectancyl, Soludécadron	0,03 à 0,3 mg/kg/j 2 à 20 mg/j
Prednisolone	Hydrocortancyl, Solupred	0,25 à 2 mg/kg/j
Méthylprednisolone	Médrol Solumédrol	0,2 à 2 mg/kg/j 0,3 à 3 mg/kg/j

Figure 8 : Corticoïdes par voie générale [34]

◆ La photothérapie

Il s'agit de reproduire une irradiation ultraviolette protectrice. Différentes techniques sont possibles, par exemple puvathérapie UVA associée à la prise d'un photosensibilisant. Il n'est pas possible de donner davantage de détails dans le cadre imparti.

◆ Les immunomodulateurs

- La **ciclosporine** a obtenu l'indication en France et en Europe dans le traitement des dermatites atopiques sévères. Elle ne peut être utilisée qu'en cas d'échec des autres traitements classiques.

On débute le traitement par la ciclosporine à des doses de 4 à 5 mg/kg/j en deux prises pendant une période minimale de deux mois [35 et 36]. La baisse du traitement devra se faire très progressivement, souvent échelonnée sur plus de six mois. Cela semble diminuer et éviter le risque de récurrence après la diminution, voire l'arrêt du traitement.

Des études au long cours du traitement par la ciclosporine, que ce soit chez l'enfant ou chez l'adulte, ont montré que l'on pouvait obtenir des rémissions prolongées avec des traitements oscillant entre 1 et 3 mg/kg/j [35 et 36]. La surveillance du traitement doit être stricte avec, avant tout, une surveillance de la fonction rénale et de la tension artérielle.

Néanmoins, la mise sous ciclosporine peut provoquer des poussées de folliculite staphylococcique, parfois suffisamment importantes pour faire arrêter le traitement.

- L'utilisation de l'interféron gamma est encore à l'étape des essais thérapeutiques et n'a pas encore d'AMM. Son utilisation ne concernerait que les formes rebelles [37].

- Par contre, des travaux récents donnent beaucoup d'espoir à l'utilisation du mycophénolate mofétil [38, 39, 40].

3. Evictions des allergènes: Cas particulier des acariens

C'est un chapitre controversé. Toutefois, les preuves sont nombreuses pour incriminer les acariens dans l'apparition et l'entretien de l'eczéma atopique.

La cible prioritaire dans l'éviction des acariens est la chambre à coucher où le patient passe en moyenne 8 heures par jour.

Les mesures générales et physiques sont presque toutes à recommander systématiquement: Elles font parti de l'éducation sanitaire de chacun. Guidée par l'Acarex test, l'élimination des repaires d'acariens sera plus logique et souvent moins coûteuse.

Les travaux les plus récents démontrent que, chez l'allergique aux acariens, toutes les moquettes, toutes les pièces de literie, tous les ours en peluche ne sont pas infestés! Il convient d'évaluer le degré d'infestation qui servira de guide à l'éviction. Les conseils donnés par un médecin, même spécialiste, en matière d'éviction des pneumoallergènes pérennes comme les acariens sont optimisés par l'aide des conseillers en environnement qui peuvent se rendre au domicile des patients.

Si ces mesures d'éviction ne sont pas réalisées correctement la dermite atopique peut aboutir à une crise d'asthme, en particulier chez le jeune enfant.

II. L'asthme:

A. Introduction et Epidémiologie:

L'asthme est actuellement défini comme une "Maladie inflammatoire chronique des voies aériennes" dans laquelle de nombreuses cellules jouent un rôle comprenant les mastocytes et les éosinophiles .

Chez les personnes prédisposées, selon la définition clinique, l'asthme est une affection caractérisée par des crises de dyspnée paroxystique avec production de sibilances, liées au bronchospasme, à l'oedème de la muqueuse et à l'hypersécrétion bronchique. On peut aussi proposer d'autres définitions: épidémiologique (sifflement dans la poitrine), immunologique (bronchite inflammatoire à éosinophiles), fonctionnelle respiratoire (obstruction portant sur les grosses et les petites bronches plus ou moins réversible sous l'action des médicaments bronchodilatateurs) [41,42].

En résumé, l'asthme correspond à une obstruction des voies aériennes qui est souvent réversible, soit spontanément, soit sous traitement et entraîne une hyperactivité de ces voies aériennes à une multitude de stimuli comme les allergènes responsables de l'asthme allergique. Celui-ci survient le plus souvent sur un terrain particulier dit atopique.

L'asthme est souvent sous diagnostiqué et sa fréquence à l'âge adulte serait proche de 3% avec des variations entre les pays et selon les critères diagnostiques retenus. Elle atteint plus volontiers l'enfant de sexe masculin alors qu'à l'âge adulte, le sex-ratio s'inverserait "au profit" des femmes [43].

En France, l'asthme touche entre 2,5 et 3 millions de personnes.

La prévalence de l'asthme a fortement augmenté au cours des 20 à 30 dernières années, comme dans tous les pays industrialisés. Elle était de 2 à 3 % il y a 15 ans et de 5 à 7% actuellement. Elle est plus élevée dans les tranches d'âge des plus jeunes. L'asthme concerne 10 à 14 % des jeunes adultes (20 à 24 ans) et des adolescents (13-14 ans) et 8 à 10% des enfants d'âge scolaire.

5 à 10% des asthmes ont des origines professionnelles. On estime qu'il y a en France entre 1250 et 5000 nouveaux cas d'asthme professionnel par an.

Le taux de mortalité reste stable au cours du temps. La plupart de ces

décès seraient évitables par un bon contrôle de l'asthme.

La mortalité liée à l'asthme est aussi en augmentation. Elle atteint principalement les sujets de plus de 65 ans mais l'augmentation concerne surtout les moins de 15 ans [44].

Une enquête du CreDES révèle que l'asthme touche davantage les couches défavorisées.

Il existe aussi en France de fortes disparités géographiques certainement dues aux différences climatiques. Ainsi la prévalence de l'asthme est-elle plus élevée dans le Nord de la France avec 7,5 % d'asthmatiques, dans l'Ouest avec 6,7 % ainsi que dans le Sud-Ouest avec 7,3 % d'asthmatiques. C'est en revanche dans les régions au climat sec que la prévalence de l'asthme est la plus faible (4,4 % dans l'Est; 4,8 % dans le Centre-Est).

Contrairement à des croyances répandues, l'asthme ne semble pas plus fréquent en milieu urbain qu'en milieu rural.

En Europe, la prévalence de l'asthme (c'est-à-dire « au moins 1 crise dans les 12 derniers mois ») varie de 1,3% à 9,7%. La France occupe une position moyenne.

Au niveau mondial, l'OMS estime entre 100 et 150 millions le nombre d'asthmatiques. Les pays anglophones (Grande Bretagne, Etats-Unis, Australie, Nouvelle Zélande) sont les plus concernés.

L'asthme n'épargne pas les pays en voie de développement même si l'incidence varie considérablement d'un pays à l'autre [44].

En ce qui concerne la prévalence de l'asthme lié aux acariens, les données épidémiologiques varient entre 50 et 70% selon les études réalisées. En résumé, on peut remarquer que l'acarien est l'un des facteurs clés du déclenchement des crises d'asthme dans son aspect allergisant. Néanmoins, l'asthme ne peut se résumer à lui seul .

B. Les formes cliniques en fonction de l'âge:

1. Asthme du nourrisson

En 1981, Tabachnick et Levison [45] ont proposé que le diagnostic de l'asthme ne soit retenu qu'à partir de 3 accès de dyspnée sifflante (au moins) [41, 46]. L'asthme du nourrisson est souvent secondaire aux broncholites à VRS (Virus Respiratoire Syncytial) suffisamment graves pour avoir nécessité une hospitalisation: ce risque a été estimé à 75% au bout de 2 ans, à 42% au bout de 5 ans et à 22% après 8-10 ans d'évolution [47]. La bronchiolite à VRS provoque une hyperréactivité bronchique qui est ensuite entretenue par les viroses respiratoires liées à l'apprentissage immunitaire.

Le pronostic de l'asthme du nourrisson est le plus souvent favorable: diminution ou disparition des symptômes vers l'âge de 5-6 ans dans les deux tiers des cas. Les "marqueurs" qui font craindre la persistance de l'asthme sont: des antécédents atopiques personnels et/ou familiaux, la persistance ou l'apparition des sifflements après l'âge de 6 mois, l'existence d'un asthme maternel, un tabagisme passif et surtout l'apparition précoce d'une sensibilisation IgE-dépendante [46]. Ainsi, l'élévation des IgE sériques totales, la positivité des prick-tests et/ou des "rasts" sont d'excellents indices en faveur de la persistance de l'asthme après l'âge de 10 ans. C'est pourquoi, même si cette recherche n'est positive que dans 15-20% des cas avant l'âge de 3 ans, il faut effectuer une exploration allergologique [48].

2. Asthme de l'enfant

Après l'âge de 6 ans, le rôle de l'allergie augmente avec l'âge. Dans l'étude Rancé-Juchet-Brémont-Dutau [48], ce rôle est de 18% (avant 3 ans), de 37,3% (de 3 à 6 ans), de 71,4% (de 6 à 10 ans) pour atteindre 84,1% au-dessus de 10 ans. Au delà de cet âge, environ 80% des asthmes s'accompagnent d'une ou de plusieurs allergies.

L'asthme retentit sur la vie familiale, scolaire et sociale, en particulier aux jeux ou à l'effort. Il se manifeste par une gêne respiratoire sifflante,

souvent très prononcée, à la récupération d'un exercice physique suffisamment intense et/ou prolongé (par exemple: course à pied pendant 5 à 10 minutes), surtout par temps froid et sec. Au contraire, les efforts effectués en air chaud et humide (natation) sont recommandés car ils entraînent habituellement une bronchodilatation appréciable.

L'importance de la consommation des bêta2-stimulants d'action rapide permet d'évaluer la gravité de l'asthme, avec la fréquence de l'asthme d'effort et surtout les réveils nocturnes. Ces derniers ont un retentissement social et scolaire par la fatigue diurne qu'ils génèrent, source de difficultés scolaires.

Le but essentiel du traitement est d'éviter la survenue d'un asthme chronique avec déformation thoracique, obstruction bronchique proximale surtout distale irréversible, exposant à l'insuffisance respiratoire chronique.

3. Asthme de l'adolescent

L'adolescence est souvent une période difficile à passer où l'absence de surveillance, le défaut d'observance médicamenteuse, le tabagisme actif sont souvent les causes d'une aggravation ou de répétition des crises d'asthme.

On observe, à cet âge, une augmentation du risque de crise sévère. En particulier dans les milieux socio-économique bas, les familles nombreuses, les difficultés de compréhension, les problèmes psychologiques, (etc.).

La sévérité de la crise est aussi due au défaut d'identification des signes de gravité, à un retard d'application d'un traitement adapté (états de mal d'installation progressive) ou au développement d'une crise soudaine et grave (spasme diffus des voies aériennes, trachée et larynx compris).

C'est à cet âge que l'asthme aiguë grave est le plus fréquent.

4. Asthme: de l'adolescence à l'âge adulte

Le passage de l'adolescence à la période adulte est un moment important où il faut passer le relais aux pneumologues d'adultes. Il faut combattre le mythe selon lequel l'asthme s'atténue voire disparaît à l'adulte. En fait, beaucoup d'asthme de l'adulte sont en réalité des asthme négligés qui ont débuté dans l'enfance.

Les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable à l'âge adulte sont: la sévérité de l'asthme à l'adolescence, le sexe féminin, la présence d'une rhinite pérenne, le début précoce de l'asthme, l'existence d'un asthme d'effort [49]. Les facteurs socio-économiques sont très importants pour permettre un meilleur suivi médical de l'asthme.

C. Les différents types d'asthme:

A la suite des investigations allergologiques et de l'exporation fonctionnelle respiratoire, on peut classer les patients asthmatiques en plusieurs catégories:

- Selon la présence de facteurs allergiques: asthme "extrinsèques" ou allergiques (les plus fréquents), asthmes intrinsèques (non allergiques et à composante infectieuse dominante) et asthme "mixte";
- Selon le degré d'obstruction bronchique, d'après les classifications proposées par les différentes Conférences de Consensus [50, 51]
- Selon l'âge qui implique une prise en charge adaptée à l'enfant d'âge préscolaire et surtout au nourrisson [41, 42, 46].

D. Physiopathogénie de l'asthme:

Dans l'asthme allergique, différents mécanismes concourent au développement d'une réaction inflammatoire:

- L'allergène inhalé se fixe sur les IgE spécifiques portées à la surface des mastocytes, cellule "starter" de la réaction allergique. La dégranulation du mastocyte entraîne la libération de médiateurs pré- et néo-formés, tels que l'histamine, la tryptase, la prostaglandine D2 et des cytokines... Dans les heures qui suivent, on note un afflux de cellules inflammatoires dans la muqueuse bronchique (éosinophiles, lymphocytes Th2...) facilité par des molécules d'adhésion (ICAM-1, E-selectin, ELAM-1) exprimées sur l'endothélium activé. Ces cellules inflammatoires infiltratives libèrent également des cytokines responsables de l'oedème et de l'inflammation de la muqueuse, jouant un rôle dans la réaction tardive IgE-dépendante [43].

- Il existe un dysfonctionnement du système nerveux autonome responsable de l'inflammation neurogène avec augmentation de la réponse cholinergique à l'histamine et à la méthacholine (définissant l'hyper-ractivité bronchique non spécifique) ainsi que l'implication du système NANC (Non Adrénargique Non Cholinergique) avec libération locale de tachykinines) [43].

Ces éléments cellulaires et neurogènes sont responsables de la bronchorestriction initiale et de l'inflammation de la muqueuse bronchique avec oedème et hypersécrétion de mucus, présentes de façon quasi constante dans la phase retardée IgE-dépendante .

E. Affirmer le diagnostic d'asthme et évaluer sa sévérité:

Les investigations à demander systématiquement au cours d'un asthme que l'on vient de diagnostiquer sont: une radiographie thoracique (à réaliser au moins une fois), des tests cutanés d'allergie, un examen ORL et une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Dans la majorité des cas, les examens ci-dessus suffisent pour formuler l'ordonnance du traitement de fond, sur la base des données consensuelles.

De plus, en fonction des symptômes cliniques associés à l'asthme, mais pas systématiquement, d'autres examens complémentaires seront demandés: Oesophagogramme (recherche de compressions vasculaires), transit oeso-gastro-duodéal (recherche d'un reflux gastro-oesophagien), étude de la déglutition, examen tomodontométrique du thorax (recherche de bronchectasies), exploration de l'immunité humorale (infections respiratoires récidivantes ORL et/ou bronchiques associées à l'asthme. [52].

1. Les signes cliniques

La crise d'asthme typique est faite d'épisodes de dyspnée sifflante, survenant préférentiellement la nuit, qui s'achève par l'émission de crachats perlés. Elle est calmée par la prise de b2-mimétiques. Il n'y a pas de signes généraux, pas de douleur thoracique. Elle dure de quelques minutes à quelques heures. Lorsqu'elle se pérennise, elle définit l'attaque d'asthme. On quantifiera le nombre de crises par jour ou semaines et leur amélioration clinique sous traitement.

Certains patients sont porteurs d'une déformation thoracique liée à la distension (chez l'enfant: thorax en carène ou bréchet; chez l'adulte thorax en tonneau).

2. Les signes para-cliniques [43] :

a. Les Epreuves Fonctionnelles Respiratoires (EFR).

Le trouble ventilatoire obstructif (TVO) est classiquement variable et réversible. Il est lié à une diminution du débit gazeux dans les voies aériennes lors de l'expiration, par augmentation de la résistance à l'écoulement de l'air. Les EFR sont indispensables pour évaluer l'importance du trouble ventilatoire.

L'asthmatique sous-estime souvent sa dyspnée, et l'aspect de la courbe débit/volume est utile au diagnostic différentiel (ex: aspect en plateau lors de sténose trachéale...).

En base, l'exploration peut être normale entre les crises, ou révéler un TVO avec une capacité pulmonaire totale (CPT) normale ou élevée, et une chute du volume expiré maximal en 1 seconde (VEMS) avec diminution du rapport de Tiffeneau ($VEMS/CV =$ capacité vitale). La bronchostriction touche les grosses et les petites voies aériennes et le débit de ces dernières est diminué (DEM 25-75%).

- Il est parfois nécessaire de recourir aux tests pharmacodynamiques à l'histamine ou la métacholine pour dépister une hyperréactivité bronchique non spécifique. On mesurera la PD₂₀: dilution du produit provoquant une chute de 20% du VEMS.

- Les tests de bronchodilatation par les β 2-mimétiques ou les anti-cholinergiques (200mg) en général évoluent vers la réversibilité de l'obstruction bronchique. (gain de 15% du VEMQ théorique ou de 200mL du VEMS de base 15 minutes après les β 2-mimétiques et de 45 minutes après les anti-cholinergiques). Ils ont un intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique.

- Le débitmètre de pointe est un petit appareil portatif utile dans la surveillance quotidienne de l'asthme modéré ou sévère. Il mesure le débit expiratoire maximal en L/s obtenu en expirant de façon énergique après une inspiration maximale. 3 manoeuvres sont effectuées, la meilleure valeur est retenue. En fonction de celle-ci, et de son éventuelle amélioration sous traitement, le patient appelle son médecin traitant ou le SAMU.

- Les gaz du sang n'ont d'intérêt que dans la crise d'asthme aigu grave, l'état de mal asthmatique, et l'asthme vieilli au stade d'insuffisance respiratoire chronique.

b. La radiographie thoracique

Elle est normale ou révèle des signes de distension:

- De face: aplatissement ou inversion des coupes, horizontalisation des côtes et élargissement des espaces inter-costaux, "trop bonne" visualisation des lignes du médiastin.
- De profil: augmentation des espaces clairs et augmentation du diamètre antéro-postérieur du thorax.
- La présence d'infiltrats doit faire rechercher une infection mais aussi une vascularite (Churg et Strauss), une mycose broncho-pulmonaire allergique, un syndrome de Loëffler.
- Des complications sont parfois visibles, pneumothorax ou pneumomédiastin.

3. Les facteurs aggravants

Chez tout patient , il faut rechercher les facteurs susceptibles d'aggraver un asthme ou d'explique sa pérennisation malgré un traitement bien suivi.

- Les foyers infectieux, dentaires et surtout sinusiens peuvent être incriminés. Les sinusites sont parfois latentes.
- Le reflux gastro-oesophagien: Son rôle est controversé, bien que plus fréquent chez les asthmatiques que dans la population générale. Il serait susceptible d'aggraver l'hyperréactivité bronchique on spécifique, de créer un réflexe vagal au départ du bas oesophage, ou de provoquer des inhalations de liquide gastrique "a minima". Il est dépisté par une toux positionnelle, un pyrosis, des épisodes d'infections ORL et bronchiques à répétition. Il pourrait induire des crises d'asthme nocturnes, volontiers brutales et sévères [43].

- Certains virus, tels que le *Virus Respiratoire Syncytial* (VRS), le *para-influenzae*, ou apparentés comme *Mycoplasma p* ont été incriminés dans la genèse de l'asthme. Il semble que le VRS, qui affecte la majorité des enfants avant l'âge de 3 ans, puisse induire la synthèse d'IgE et que certains de ses médiateurs entraînent une histamino-libération. De plus, les virus, en lésant l'épithélium bronchique, peuvent aggraver l'hyperréactivité bronchique non spécifique (HRBNS). Ils ont certainement un rôle de facteur déclenchant de la maladie sur terrain atopique chez l'enfant et le nourrisson, et d'aggravation de l'HRBNS chez l'adulte [43].
- Le facteur psychologique est connu depuis longtemps. L'asthme pourrait être le symptôme d'une souffrance inconsciente. Certains stress sont cliniquement responsables d'aggravation de la maladie.
- L'environnement et le facteur pollution (NO, SO₂,...) sont impliqués dans l'augmentation de fréquence des crises d'asthme et sans doute dans l'augmentation de la prévalence de la maladie dans les pays industrialisés.
- Des crises d'asthme peuvent survenir de façon retardée (20 minutes) à un effort. Si celui-ci se poursuit, la crise a tendance à disparaître spontanément et le patient peut "courir à travers sa crise". Ceci est fréquent chez l'enfant asthmatique. La physiopathogénie est inconnue. La crise peut être prévenue par l'inhalation de b₂-mimétique de courte ou de longue action ou par les cromoglycates.

4. Les différentes formes cliniques [43] :

a. Toux monosymptomatique

Elle peut être l'expression d'un asthme, volontiers accompagné d'une HRBNS. Elle est à traiter comme un asthme.

b. Asthme nocturne

Certains patients ont des crises essentiellement nocturnes. Il faut rechercher en priorité une allergie aux acariens, un reflux

gastro-oesophagien ou une sinusite.

c. Asthme à dyspnée continue

Il s'accompagne d'un trouble ventilatoire obstructif permanent, parfois profond. Il peut s'accompagner d'une faible perception de la dyspnée. Sur ce fond dyspnéique peuvent se greffer des épisodes sibilants paroxystiques; Parfois, son expression clinique se résume à un toux, une bronchorrhée, des "bronchites" à répétition. Il peut s'agir d'un asthme négligé évoluant depuis de nombreuses années, ou de l'évolution inéluctable de certains asthmes. Le diagnostic différentiel avec le BPCO est parfois difficile. La sensibilité aux corticoïdes est faible soit par anomalies bronchiques inflammatoires fixées, soit par corticorésistance.

d. Asthme instable

Il se définit par la variabilité du débitmètre de pointe de plus de 20% entre les valeurs matinales et vespérales, ou par une dégradation sur quelques jours. Ceci peut conduire à la crise d'asthme aigu grave ou à l'état de mal asthmatique.

e. Asthme Aigu Grave (AAG) et Etat de Mal Asthmatique (EMA)

La frontière entre ces deux états peut être facilement franchie et l'essentiel pour le clinicien est de reconnaître les éléments "d'alerte" pour une prise en charge rapide:

Une crise d'AAG s'accompagne d'un trouble ventilatoire obstructif non réversible avec les b2-mimétiques. Cette crise ou l'aggravation progressive de celle-ci, peut conduire à l'EMA.

Sont à risque d'AAG ou d'EMA:

- L'asthme ancien instable, les antécédents d'hospitalisation pour crise d'AAG ou d'EMA.
- L'asthme entrant dans le syndrome de Widal (crise d'asthme survenant après la prise d'aspirine).
- L'aggravation en quelques jours du patient avec augmentation de la durée et de la fréquence des crises, résistant au traitement, et l'augmentation des prises de b2-mimétiques.
- La chute du débit expiratoire de pointe (DEP).
- La dyspnée ressentie comme "inhabituelle" par le patient.
- La difficulté de parler, de tousser.
- L'existence de sueurs, cyanoses, de tirage, d'un pouls paradoxal.
- Fréquence respiratoire >30/min, Fréquence cardiaque >120/min, le DEP <150, non réversible sous bé-mimétiques, la capnie >40mmHg.

Ceci permet un diagnostic de gravité essentiel pour éviter l'EMA et la ventilation assistée. La présence de tels signes à domicile doit conduire à l'hospitalisation du patient. Lorsque les troubles de la conscience, le collapsus, des pauses respiratoires ou un silence auscultatoire sont présents, il s'agit de signes de détresses aiguës et d'un EMA installé.

f. Mycose broncho-pulmonaire allergique

Essentiellement liée à *Aspergillus*. Elle survient volontier sur un asthme allergique évoluant depuis de nombreuses années. Des critères précis sont attachés à son diagnostic.

5. Les principaux allergènes en causes :

a. Les principaux allergènes:

Ces allergènes, volontiers inhalés, sont susceptibles de déclencher une réponse immune médiée par l'IgE. Elle était classiquement la réponse de type I de la classification de Gell et Combs, mais cette notion d'hypersensibilité immédiate est plus complexe. Un certain nombre de sujets sains ont une sensibilisation aux acariens. Dans d'autres cas, la sensibilisation de l'individu à un ou plusieurs allergènes s'accompagne d'un asthme. Il peut exister une tolérance prolongée à un allergène, avec rupture de celle-ci de façon brutale, amenant à l'expression de la maladie. On peut enfin passer d'une mono-sensibilisation à de multiples, en fonction principalement des phénomènes environnementaux.

Les différents types d'allergènes sont:

- Les pneumoallergènes ou allergènes inhalés. Ce sont les plus fréquemment incriminés. Ils sont volontiers responsables d'un asthme per-annuel, volontiers aggravés lors du ménage, des séjours dans de vieux bâtiments, en mai et septembre. On retrouve dans ces pneumoallergènes, les acariens, les blattes récemment mis en évidence, les pollens et certains animaux comme le chat et le chien.
- Les trophoallergènes ou allergènes ingérés. Dans ce cas l'asthme n'est pas toujours au premier plan. Il s'accompagne parfois d'oedème labial, prurit laryngé, troubles digestifs. Chez l'enfant sont incriminés l'oeuf, le poisson, la noisette, le lait, le céleri, les crustacés pour les principaux.
- Les allergènes professionnels. Devant tout asthme, l'aggravation sur le lieu de travail, la disparition des symptômes en vacances et le week-end sont des arguments forts du diagnostic d'asthme professionnel. Certains acariens sont incriminés et plus particulièrement les acariens de stockage (*Tyrophagus putrescentiae*) chez les agriculteurs.

b. Rôle des acariens dans l'asthme: De la rhinite allergique à l'asthme:

L'existence d'un lien entre rhinite allergique et asthme est discuté mais semble maintenant admise par beaucoup d'auteurs. Néanmoins, la nature de ce lien et les facteurs qui la détermine sont encore largement méconnus.

Exemple dans l'étude "L'inflammation bronchique induite par les allergènes chez les patients allergiques aux acariens de la poussière de maison avec ou sans asthme" [54]:

On ne connaît pas les facteurs qui déterminent la survenue et la persistance d'un asthme chez les patients allergiques aux acariens de la poussière de la maison (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*). Le niveau d'IgE spécifiques ne semblent pas important dans la survenue de symptômes d'asthme. De plus le niveau d'exposition aux allergènes acariens ne semble pas différer significativement entre patients asthmatiques et non asthmatiques.

- But de l'étude:

Etudier l'hypothèse que c'est une différence qualitative ou quantitative de la réponse inflammatoire cellulaire bronchique lors de la réaction retardée de la réaction allergique qui explique la présence ou l'absence de symptômes d'asthme chez des patients allergiques aux acariens. Cette hypothèse a été vérifiée dans un modèle de test de provocation bronchique allergique.

- Matériel et méthode:

Des test de provocation bronchique avec des extraits acariens ont été réalisés chez 52 patients allergiques aux acariens de la poussière de maison, parmi lesquels 26 patients avec un asthme et 26 patients avec une rhinite perannuelle sans asthme. Les premiers résultats concernent les paramètres de l'inflammation bronchique étudiés à l'aide d'échantillons d'expectoration induite (analyse cellulaire, ECP, IL-8, myéloperoxydase (MPO)). De plus la fonction respiratoire, l'hyper-réactivité non spécifique et des prélèvements sanguins (éosinophiles, IL-5) ont été réalisés.

- Résultats:

A l'état de base, les taux d'éosinophiles et d'ECP dans l'exploration sont identiques dans les 2 groupes mais les neutrophiles et l'IL-8 sont plus élevés chez les asthmatiques. La bronchoconstriction précoce après le test de provocation allergique est similaire dans les 2 groupes, avec asthme ou sans asthme (taux moyen de diminution du VEMS: 31,7% versus non asthmatiques 29,1%, $p > 0,1$). La phase retardée de la bronchoconstriction est significativement plus importante chez l'asthmatique (diminution moyenne du VEMS: 27,6% versus non asthmatique 18,9%, $p > 0,02$). L'induction d'une hyper-réactivité bronchique est identique entre les 2 groupes. Le test de provocation bronchique allergique met en évidence une augmentation significative dans l'expectoration des éosinophiles et de l'ECP, mais qui ne permet pas de distinguer les 2 groupes ($p > 0,1$ et $p = 0,07$, respectivement). En contraste, chez les asthmatiques un taux plus important de neutrophiles persiste dans l'asthme 24H après le test et s'accompagne d'une augmentation significative de l'IL-8 et du MPO, modifications qui sont absentes chez le non asthmatique (différence entre les 2 groupes: $p = 0,007$ et $p = 0,005$ respectivement).

- Conclusion:

Le test de provocation allergique induit une augmentation similaire des éosinophiles et de l'ECP dans l'expectoration induite chez des asthmatiques allergiques et chez des patients ayant une rhinite sans asthme. La différence dans l'inflammation bronchique entre asthmatiques et non asthmatiques semble plus corrélée aux marqueurs de l'inflammation neutrophile.

Ainsi dans cette étude, les auteurs démontrent que la différence entre asthmatique et non asthmatique chez des patients allergiques aux acariens n'est pas due à des différences concernant les taux d'IgE spécifiques ou d'acariens de la poussière de maison mais uniquement aux marqueurs de l'inflammation neutrophile lors de la phase retardée de la réaction allergique.

Ces résultats montrent que la différence entre asthmatiques et non asthmatiques n'est pas liée à une exposition prolongée aux acariens chez les patients allergiques avec une rhinite. Néanmoins d'autres études ont

démontré le contraire. Il faut donc rester prudent dans la relation pouvant exister entre allergie aux acariens et asthme.

c. Recherche des allergènes en cause [43] :

◆ L'interrogatoire:

Les antécédents familiaux d'asthme allergique et d'eczéma du nourrisson font partie de l'atopie familiale. La recherche d'un terrain atopique personnel est également important.

Où? Quand? Et comment ? surviennent les crises d'asthme sont les questions essentielles chez tout asthmatique. L'âge d'apparition des symptômes d'asthme vers 15/20 ans sont des arguments pour l'origine allergique de l'asthme. Il faut étudier l'environnement et s'il existe une amélioration spontanée lors de certaines périodes (vacances à la campagne, changement de domicile,...).

De façon schématique, la crise survient 15 minutes après la contact avec l'allergène, puis 6 à 8 heures, reflet de la réaction inflammatoire.

◆ Les Tests cutanés

Ils sont à faire chez tous les patients asthmatique, à tout âge pour dépister l'atopie et les allergènes auxquels le patient est sensibilisé. On les fait initialement, puis lors des phases de déstabilisation de la maladie pour dépister de nouvelles sensibilisations. Leur interprétation est toujours fonction de la clinique. Le prick-test est la méthode la plus utilisée. Il faut un témoin positif (histamine ou phosphate de codéine) pour la référence et négatif pour le solvant. La lecture se fait 15 à 20 minutes du test. Il est positif si l'induration est supérieure à la moitié du témoin positif. Lors du test, il peut y avoir de faux négatifs dus à l'usage d'antidépresseurs ou d'anti-histaminiques.

◆ Les tests de provocation allerginique bronchique

Il permet de reproduire les symptômes et les anomalies spirométriques de la crise. Il est parfois dangereux et non spécifique car il est actuellement impossible de reproduire par ce test un environnement réaliste pour un patient donné. Le test est positif lorsque le VEMS chute de 20% par rapport à la base. Un test n'est à faire qu'en cas de doute du diagnostic et uniquement en milieu spécialisé.

d. La biologie.

- Les IgE sont un bon témoin de l'allergie, mais non spécifiques. Si elles sont normales, elles sont peu en faveur d'une origine allergique de l'asthme. Le dosage des IgE spécifiques est réalisé en médecine de ville.

Le taux d'IgE spécifiques d'un allergène est un argument supplémentaire pour confirmer la nature allergique de l'asthme. Il est à interpréter en fonction de la clinique et des tests cutanés qui demeurent les plus fiables.

- La numération-formule sanguine sera normale ou montrera une discrète éosinophilie (>500). Elle est volontiers plus importante dans l'asthme intrinsèque et un taux supérieur à 1500 doit faire rechercher une autre cause (éosinophile, vascularite, syndrome hyperéosinophilique...).

- L'ECP (Protéine Cationique Eosinophile) pourrait être utilisé comme marqueur prédictif d'une exacerbation de la maladie asthmatique chez des patients asthmatiques chroniques. La connaissance de ce résultat ne semble pas utile en première intention mais uniquement chez un adulte ayant peu répondu, ou de façon lente aux corticoïdes. (cf ecp, serpent de mer de l'asthmatique).

F. Classification de la sévérité de l'asthme avant traitement (GINA, 2002)

Stades	Symptômes	EFR
Intermittent	Moins d'une fois par semaine. Rare exacerbation.	VEMS>80% ou DEP>80% Variabilité du DEP<20%
Persistant léger	Moins d'une fois par jour. Exacerbations affectant le sommeil plus de deux par mois.	VEMS ou DEP>80% Variabilité du DEP de 20-30%
Persistant modéré	Symptômes quotidiens. Exacerbations affectant l'activité ou le sommeil plus d'une fois par semaine. Utilisation quotidienne de B2-mimétiques de courte durée d'action.	VEMS ou DEP entre 60-80% Variabilité du DEP>30%
Persistant sévère	Symptômes quotidiens. Exacerbations fréquentes. Symptômes nocturnes fréquents ; Activité physique limitée.	VEMS ou DEP<60% Variabilité du DEP>30%

Figure 9 : Classification de la sévérité de l'asthme avant traitement d'après les signes cliniques et les résultats fonctionnels respiratoires [55].

G. Principes thérapeutiques:

1. Le traitement non médicamenteux:

Le traitement non médicamenteux repose sur:

- Les mesures de prévention et la prise en charge des facteurs aggravants (tabac, irritants, éviction des allergènes, traitement des pathologies rhino-sinusiennes, éviction des AINS en cas d'intolérance, le traitement d'un reflux gastro-oesophagien...)
- L'éducation thérapeutique du patient (apprentissage des techniques de spray, de l'autosurveillance par débitmètre de pointe, de la gestion de la crise d'asthme...)

2. Les thérapeutiques:

a. Les molécules et principes d'action:

- ◆ Les corticoïdes (inhalés et systémiques).

Ce sont les anti-inflammatoires de référence dans le traitement de l'asthme [34].

- Effet anti-inflammatoire.

Les glucocorticoïdes inhibent les différentes phases de la réaction inflammatoire, phénomène physiologique de défense de l'organisme face à une agression qui comprend 3 étapes principales:

- 1 La phase vasculaire avec une dilatation et une perméabilité des vaisseaux accompagnées d'oedème et de stase sanguine. Elle est accompagnée de la libération de facteurs chimiotactiques.
- 2 La phase cellulaire marquée par un afflux de polynucléaires et

macrophages, une phagocytoses et une libération d'enzymes lysosomiales, une dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles et une sécrétion de lymphokines par les lymphocytes.

3 La phase de régénération et de cicatrisation correspondant à la synthèse de collagène par les fibroblastes.

En résumé l'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes se distingue en une inhibition de la vasodilatation, une diminution du chimiotactisme des leucocytes et de l'activité de phagocytose des polynucléaires, une inhibition de la dégranulation des mastocytes et des polynucleaires basophiles et une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

- Action anti-allergique.

Cette action est due à l'inhibition des corticoïdes sur la dégranulation des mastocytes et les polynucléaires basophiles de façon rapide et permanente.

- Action immuno-suppressive.

C'est également un effet thérapeutique majeur recherché dans le traitement des maladies allergiques ou dans le contrôle des greffes d'organes hétérologues.

◆ Les bronchodilatateurs

Il existe deux classes de bronchodilatateurs utilisés dans le traitement de l'asthme : Les β 2-mimétiques inhalés et le bronchodilatateurs anticholinergiques inhalés.

Ils agissent tous sur les fibres musculaires lisses présentes au niveau des bronches et permettent une relaxation de celles-ci. Ce qui permet d'obtenir l'effet bronchodilatateur souhaité.

Parmi les β 2-mimétiques, on distingue ceux qui ont une courte durée d'action (salbutamol, fénotérol, terbutaline et pirbutérol) et ceux qui ont durée d'action longue (formotérol et salmétérol). On retrouve des β 2-mimétiques associés à des molécules anticholinergiques dans

certaines spécialités.

◆ Les anti-leucotriènes

Une seule molécule est utilisée dans cette classe de médicaments. Il s'agit du montélukast (Singulair®) dont la prise est indiquée en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate et de courte durée administrés " à la demande " n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme. Chez ces mêmes patients, lorsqu'ils reçoivent Singulair® en traitement additif pour leur asthme, Singulair® peut exercer également un effet soulageant sur les symptômes d'une rhinite allergique saisonnière. Cette molécule est aussi utilisée dans le traitement préventif de l'asthme d'effort.

Son mécanisme d'action est lié aux leucotriènes sulfidopeptidiques ou cystéinyl-leucotriènes (LTC₄, LTD₄, LTE₄) qui sont des eicosanoïdes exerçant un puissant effet inflammatoire et sont produits par différentes cellules de l'organisme notamment les mastocytes et les éosinophiles. Ces importants médiateurs proasthmiques se lient aux récepteurs des cystéinyl-leucotriènes (CysLT). Les récepteurs cystéinés de type I (CysLT1) sont présents dans les voies aériennes respiratoires de l'Homme (au niveau des cellules du muscle lisse et des macrophages des voies aériennes) et dans d'autres cellules pro-inflammatoires (comme les éosinophiles et certaines cellules ciliées). Les leucotriènes cystéinés (CysLT) interviennent dans la physiopathologie de l'asthme et de la rhinite allergique. Dans l'asthme, les effets médiés par les leucotriènes, comprennent la bronchoconstriction, la sécrétion de mucus, la perméabilité vasculaire et le recrutement des éosinophiles. Dans la rhinite allergique, les leucotriènes cystéinés (CysLT) sont libérés à partir de la muqueuse nasale après une exposition allergénique aussi bien à la phase précoce qu'en phase tardive et sont associés aux symptômes de la rhinite allergique. Lors des tests de provocation intranasale par les leucotriènes cystéinés, une augmentation de la résistance des voies aériennes nasales et des symptômes d'obstruction nasale a été observés.

Le montelukast, actif par voie orale, se lie sélectivement au récepteur CysLT1 avec une grande affinité. Dans les études cliniques réalisées, le montelukast a inhibé la bronchoconstriction induite par l'inhalation de LTD4 dès la dose de 5 mg. Une bronchodilatation a été observée dans les 2 heures suivant l'administration orale de montelukast. L'ajout d'un bêta-2-agoniste a provoqué un effet additif sur la bronchodilatation induite par le montelukast. Le traitement par montelukast a inhibé la bronchoconstriction précoce et tardive induite par un test de provocation allergénique. Comparativement au placebo, l'administration de montelukast a entraîné une diminution du taux d'éosinophiles dans le sang périphérique chez les adultes et les enfants. Dans une autre étude, le traitement par montelukast a entraîné une diminution significative du taux d'éosinophiles mesuré dans l'expectoration et dans le sang périphérique tout en améliorant le contrôle clinique de l'asthme [56].

◆ Les anti-allergiques :

- Le cromogliccate de sodium par voie inhalée exerce une action locale au niveau de la muqueuse bronchique. Son mécanisme d'action reste mal élucidé. Il est classiquement décrit comme un inhibiteur de la dégranulation du mastocyte, prévenant la libération des médiateurs chimiques de l'anaphylaxie. Il n'a pas d'effet direct vis-à-vis de ces médiateurs au niveau de leurs récepteurs.
- Le kétotifène est utilisé en traitement de fond. Il a un certain pouvoir anti-inflammatoire et permet une réduction au moins partielle de l'hyperréactivité bronchique. Il exerce également une action anti-histaminique H1. Les effets indésirables se manifestent durant les premiers jours de traitement essentiellement par un effet sédatif avec somnolence, sécheresse buccale. Des troubles digestifs et une prise de poids sont parfois constatés [57].

◆ La Théophylline

De moins en moins utilisée, la théophylline est néanmoins

employée dans le traitement symptomatique de l'asthme persistant et des autres bronchopneumopathies chroniques obstructives.

De part sa base xanthique, la théophylline exerce essentiellement une action bronchodilatatrice par relaxation des muscles lisses bronchiques.

Toutes ces molécules ne doivent être utilisées de manière anarchique dans l'asthme. Une adaptation du traitement est donc nécessaire en prenant en compte de la sévérité de l'asthme (GINA), des traitements en cours, des données pharmacologiques des drogues et de certaines considérations économiques .

b. Adaptation du traitement :

Stade de l'asthme	Traitement
Asthme intermittent	<u>β2-mimétiques à la demande</u> (Ventoline, Bricanyl,...)
Asthme persistant léger	<p><u>β2-mimétiques à la demande</u></p> <p><u>Recours aux corticoïdes inhalés (CSI) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Doses d'introduction : Dipropionate de béclométhasone/ Budénoside à 200 à 500μg/j - Fluticasone 100 à 250μg/j <p><u>Alternatives</u></p> <p>Théophylline/Cromones/Singulair.</p>
Asthme persistant modéré	<p><u>β2-mimétiques à la demande</u></p> <p><u>CSI + β2 longue action</u> 2 fois par jour</p> <ul style="list-style-type: none"> - CSI : Dipropionate de béclométhasone (200-1000μg/j), Budénoside (400-1000μg/j), Fluticasone (250-500μg/j). - <i>β2 longue action</i> : Sérévent, Foradil, Axéal. <p>Ces deux molécules existent sous une forme couplée pour faciliter le schéma thérapeutique.</p>

	<u>Alternatives possibles</u> <ul style="list-style-type: none"> - CSI + Théohylline (5-15µg/j) - CSI + β2 longue action oral - CSI + Montélukast - CSI x 2
Asthme persistant sévère	Même traitement utilisé pour l'asthme persistant modéré avec en plus l'utilisation de corticoïdes per os.

Figure 10 : Stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité de l'asthme [34, 57].

3. La désensibilisation.

a. Définition

La désensibilisation ou immunothérapie allergénique consiste en l'administration de doses croissantes d'un allergène spécifique permettant d'obtenir un état de tolérance à la fois immunologique et clinique vis-à-vis d'une exposition allergénique naturelle. Elle est l'un des traitements des manifestations d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE et trouve sa justification en complément de la pharmacothérapie et des mesures d'éviction ou d'évitement. Bien que pratiquée depuis le début du XX^e siècle, il a fallu attendre ces vingt dernières années pour mieux comprendre son action sur l'immunité humorale et cellulaire [58].

Du point de vue humoral, la désensibilisation permet de diminuer à long terme le taux d'IgE spécifiques et de voir apparaître des anticorps bloquants de type IgG, induisant une diminution de l'activation mastocytaire IgE-dépendante. Les mécanismes cellulaires de la désensibilisation font intervenir, quant à eux, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles en diminuant leur réactivité, les lymphocytes en activant les cellules régulatrices lymphocytaires suppressives et de nombreux médiateurs (histamine releasing factors [PAF]...).

Enfin, la désensibilisation permet de changer la polarisation cellulaire Th2 vers un profil de type Th1. Rappelons que les Th1 sont des lymphocytes T CD4+ synthétisant de l'IL-2, de l'IFN-γ et du TNF-α, tandis que les Th2

sont des lymphocytes T CD4+ produisant de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13 ; ils sont impliqués respectivement dans les réactions d'hypersensibilité de type retardé et immédiat. Cette hypothèse faisant intervenir une réorientation de la réponse immunitaire vers un profil de type 1 permet aussi d'unifier toutes les données acquises sur l'immunité humorale et cellulaire au cours de la désensibilisation [59].

La désensibilisation est un traitement efficace (80 à 95% de réussite) en fonction des allergènes. Sa durée se situe entre 3 et 5 ans et a pour but de rendre, à l'issue du traitement, le patient indemne de réaction clinique en cas de réexposition à l'allergène [60].

b. Réalisation

Actuellement, l'injection parentérale (voie sous-cutanée) de l'allergène reste le principal moyen d'application de l'immunothérapie dans le traitement des maladies allergiques. Cependant, l'inconvénient de fréquentes consultations pour les injections, le désagrément lié aux injections et la possibilité de réactions indésirables ont conduit à la mise en place de nouvelles voies (voie orale, sublinguale, nasale, bronchique). Quelle que soit la voie, une désensibilisation peut être débutée vers l'âge de 5 à 6 ans et est rarement pratiquée au delà de 60 ans (à l'exception des allergies aux venins).

La voie injectable est la voie la plus employée et la seule proposée pour les venins d'hyménoptères. Cette voie est aussi utilisée dans l'immunothérapie spécifique aux acariens (figure 11).

La voie sub-linguale est la seconde voie actuellement commercialisée, mais elle ne peut être utilisée que pour certains pneumallergènes (acariens, pollens de graminées, pollens de bétulacées...). Elle présente l'avantage d'être une voie d'administration simple, non douloureuse, entièrement gérée par le patient à son domicile, avec moins d'effets secondaires. Elle consiste à déposer des gouttes d'allergènes à une concentration déterminée sous la langue et à une fréquence variable en fonction de l'allergène et des symptômes cliniques, pendant une période de 3 à 5 ans. Ce traitement démarre, comme pour la voie injectable, par une phase d'attaque avec la prise quotidienne de doses croissantes d'allergènes afin d'atteindre une dose protectrice en un mois environ. Au cours de la phase d'entretien, le nombre de prises par

semaine pourra être diminué à deux à trois prises en fonction de l'efficacité clinique. Les accidents systémiques sont exceptionnels.

Injection n°	Concentration du flacon (UI/mL)	Dose à injecter (mL)
1	0,1	0,15
2	0,1	0,30
3	0,1	0,60
4	1	0,15
5	1	0,30
6	1	0,60
7	10	0,10
8	10	0,20
9	10	0,40
10	10	0,60
11	10	0,80
12	100	0,10
13	100	0,20
14	100	0,30
15	100	0,40
16*	100	0,60
19**	100	0,80

Figure 11 : Schéma d'immunothérapie spécifique aux acariens (Dome-Hollister-Stallergènes) [61].

NB : Les injections sont hebdomadaires jusqu'à la n°15 ;

(*) Les injections n°16, 17 et 18 se font toutes les 2 semaines.

(**) A partir de l'injection n°19 les injections se font d'abord toutes les 3 semaines (3 ou 4 injections en tout) puis tous les mois.

La durée totale est de 3 à 5 ans.

c. L'efficacité est-elle durable ?

Même après arrêt, les effets de la sensibilisation sont prolongés dans le temps.

Cools et col ont démontré, en réévaluant des patients asthmatiques plus de 9 ans en moyenne après arrêt de la désensibilisation, que les patients ayant été désensibilisés avaient 3 fois moins de crises d'asthme [62].

Ces résultats ont été confirmés non seulement pour les acariens mais également pour les désensibilisations aux pollens.

Ainsi, alors que les traitements médicamenteux sont seulement symptomatiques avec une action qui cesse dès l'arrêt de la prise, la désensibilisation, même une fois terminée, a un effet prolongé qui améliore durablement le patient.

Il s'agit donc bien d'un traitement curatif et apparaît de plus en plus, aux yeux des immunologistes, comme le meilleur traitement à long terme des maladies allergiques.

III. Conclusion

Comme on l'a vu dans la partie sur la dermatite atopique et l'asthme, il existe de nombreux médicaments permettant de traiter efficacement la dermatite atopique et l'asthme.

Cependant, toutes ces thérapeutiques ne peuvent limiter l'arrivée des crises que si on ajoute à ces méthodes des techniques d'éviction permettant de minimiser les contacts entre allergènes et personnes sensibles à ceux-ci.

C'est ainsi que ce sont développer depuis plusieurs années des techniques permettant de diminuer le développement des acariens dans l'environnement des personnes atopiques. C'est par l'apport de ces conseils au patient que celui-ci pourra améliorer la symptomatologie de la dermatite atopique ou de l'asthme.

Partie 3 : L'éviction des Acariens – Conseils pratiques

I. Mesures d'éviction générales

Dans l'éviction des acariens, la cible prioritaire est la chambre à coucher où le patient passe en moyenne 8 heures par jour.

Si on se rapporte au Protocole recommandé par F de Blay, on peut séparer les mesures d'éviction en mesures générales, mesures physiques et l'élimination des repaires à acariens [63].

A. Les Mesures générales

1. Localiser les chambres dans les parties non humides de la maison (jamais en sous-sol).
2. Installer un sol lisse, facile à entretenir et à lessiver (carrelage, lino, parquet).
3. Eviter et corriger les sources d'humidité.
4. Aérer la chambre (au moins 1 fois par jour), ne pas chauffer à plus de 18-19°C, changer la literie et les habitats de nuit toutes les semaines.
5. Faire le ménage régulièrement : Enlever la poussière des surfaces avec un chiffon humide ; passer l'aspirateur sur les sols, en particulier sous le lit.

B. Mesures physiques

1. Diminuer l'humidité relative en augmentant la ventilation (aérer et éventuellement ventilation mécanique).
2. Ne pas disposer trop de plantes vertes, ne pas sécher le linge dans la maison, et ne pas disposer d'humidificateurs ou de saturateurs sur les radiateurs.
3. Réaliser régulièrement un aspiration à sec de la poussière et faire un shampoing de moquettes.

C. Elimination des repaires à acariens

1. Literie : Changer les matelas anciens infestés (Acarex test positif) et, quel que soit l'état du matelas, mettre une bonne une housse anti-acariens.
2. Sommiers : Changer les sommiers infestés par des sommiers métalliques ou à lattes.
3. Pièces de literie (couverture, couette, oreiller) : Utiliser des matériaux synthétiques. Les laver à la température la plus haute possible tous les 3

mois. Laver les draps et les taies d'oreiller toutes les semaines au-dessus de 60°C.

4. Peluches : Ne pas en multiplier le nombre. En choisir de petites tailles pour permettre un lavage plus facile de celles-ci.

5. Tapis et moquettes : Ne rien faire s'il ne sont pas infestés (Acarex test négatif) ; Utilisation d'Acaricides si l'infestation est modérée (Acarex test positif) et vérifier tous les 6 mois ; Enlever les moquettes et choisir une surface lisse.

II. L'intérêt des housses anti-acariens

L'autre recommandation habituelle pour réduire l'exposition aux allergènes des acariens chez les sujets sensibilisés est d'utiliser des housses de matelas imperméables aux allergènes. Ces dispositifs sont fabriqués dans différentes sortes de matériaux et leur qualité est variable.

Dans une étude parue dans *Allergy*, 4 types de matériaux ont été testés pour comparer l'imperméabilité aux acariens : matière plastique, tissu enduit de polyuréthane, matériau non tissé, matériau en micro-fibres finement tissé et les draps de coton habituels en tant que contrôle pour l'étude. Après comparaison, on peut remarquer qu'en terme d'imperméabilité aux acariens et de leurs allergènes, le plastique et le tissu enduit de polyuréthane sont les meilleurs, suivis par le matériau non-tissé, tissé et le drap de coton. Cependant au regard de la colonisation, le tissu non-tissé a l'inconvénient de laisser pénétrer les acariens et peuvent ainsi coloniser l'épaisseur même des fibres tissus. De plus, malgré sa mauvaise position dans l'étude, le matériau tissé reste recommandé du fait de leurs avantages vis-à-vis de la colonisation, de sa facilité au nettoyage et de son côté confortable à la différence du tissu enduit de polyuréthane [64].

Face à cette étude montrant l'intérêt des housses anti-acariens vis-à-vis de la colonisation, d'autres montrent au contraire que les méthodes chimiques (les acaricides) et physiques de mesures d'éviction des acariens ne peuvent être recommandées.

III. Les acaricides

A. Définition et différentes formes

Les acaricides sont des substances chimiques qui sont capables de tuer les acariens. Dans leur utilisation, ils doivent également être capables de détruire les œufs et les larves d'acariens. Enfin, certains acaricides sont doués d'activité fongicide, c'est à dire qu'ils détruisent les moisissures qui représentent une source d'alimentation importante pour les acariens.

L'acaricide peut se présenter soit sous la forme d'une bombe aérosol, soit sous la forme d'une poudre, d'une mousse ou d'un liquide qui sera mis dans un pulvérisateur adapté [65].

B. Les règles d'utilisation

Quel que soit le produit utilisé, les règles d'utilisation sont comparables. Il faut dans un premier temps nettoyer méticuleusement la pièce qui sera traitée.

S'il y a des plantes ou des animaux, il faut les enlever de la pièce. Dans le cas d'une chambre, la literie sera mise à nu, le matelas doit être déplacé.

Les portes et les fenêtres doivent être fermées

L'acaricide est ensuite appliqué en fonction des recommandations du fabricant.

Cette application ne doit pas être réalisée par le sujet asthmatique car la substance est douée de propriétés irritantes et l'inhalation peut déclencher une crise d'asthme.

Une fois l'application faite, il faut laisser agir le produit pendant une durée qui varie de 2 à 4 heures, selon la marque. La pièce doit ensuite être aérée pendant plusieurs heures avant de pouvoir y vivre normalement [65].

La dernière étape du traitement consiste en un nouveau nettoyage approfondi. En effet, les acariens même morts restent allergisants.

L'opération sera à renouveler tous les 3 à 6 mois et on vérifiera l'efficacité du traitement en réalisant un Acarex test.

C. Les principaux représentants : Les pyréthriinoïdes de synthèse

C'est la principale classe de molécules utilisées pour leurs propriétés insecticides et en particuliers acaricides.

Ces insecticides dits « de troisième génération », sont copiés sur les pyrèthres naturels issus du chrysanthème, en cherchant à augmenter leur toxicité et leur photostabilité.

Dotés d'une toxicité considérable et agissant par contact, ils tuent presque instantanément les insectes par effet choc neurotoxique, permettant de les utiliser à des doses très réduites.

Comme les organochlorés, ils tuent l'insecte en bloquant le fonctionnement des canaux sodiques indispensables à la transmission de l'influx nerveux.

On retrouve ainsi l'Acardust[®] (esbiol et butoxyde de piperonyle) vendu en pharmacie et utilisé comme acaricide pour traiter l'habitation des patients. Il agit autant sur les acariens, leurs larves et leurs œufs.

Autre préparation contenant cette classe de molécule, l'Aspirea[®] (tetraméthrine, butoxyde de pipéronyle, rhodaquat). Elle permet la destruction des acariens et la désinfection du sac de l'aspirateur.

Cependant, nous avons vu précédemment que l'efficacité des acaricides restent controversée et qu'ils ne peuvent en aucun cas être l'unique solution de l'éviction des acariens présents dans le foyer des personnes malades.

D. Le malathion

Le malathion est un pesticide organophosphoré très souvent utilisé en agriculture pour son action inhibitrice irréversible de la cholinestérase.

Cette molécule est souvent associée à un pyréthriinoïdes pour diminuer le phénomène de résistance observé chez les acariens.

CONCLUSION

Face à la multitude de méthodes et de mesures d'éviction des acariens de notre environnement dont l'utilisation d'acaricides, les acariens restent l'allergène principalement responsable des phénomènes d'atopie et d'asthme. Ceux-ci s'adaptent de mieux en mieux à notre environnement et malgré ces protocoles d'éviction, la thérapeutique reste l'une des meilleurs solution pour combattre les crises de dermites atopiques et d'asthme.

Des études pharmacologiques de plus en plus poussées vers le métabolisme de chaque individu permettra d'obtenir des médicaments de plus en plus ciblés dans leur mode d'action.

Mais dans cette thérapeutique, il ne faut pas oublier l'immunothérapie spécifique ou désensibilisation qui agit au plus près des mécanismes d'action de la réaction immunitaire de la personne hypersensible. Elle est encadrée par les « Règles de bonne pratiques ». Dans l'avenir, on attend beaucoup de ces nouvelles thérapeutiques qui semblent très prometteuses, en particulier les anti-IgE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Taxonomie des acariens

<http://www.medecine.univ-paris7.fr/DCEM1/Documents/Parasitologie/D1-TABLEAU%20PARASITES%20061004.pdf>

2. Les Acariens.

www.afblum.be/bioafb/acariens/acariens.htm

3. Medical Entomology Centre.

http://www.insectresearch.com/ps_dustmites.htm

4. Des acariens à l'allergie. Qui sont les acariens.

In : « Confrontations Allergologiques ». DHS & BAYER, 1998, n°2

5. Vervolet D, Pradal M, Porri F, Charpin D.

Epidémiologie de l'allergie aux acariens de la poussière de maison.

Rev Mal Resp 1991 ; 8 : 59-65

6. SE O'Neil, TK Heinrich, BJ Hales, LA Hazell, DC Holt, K Fischer, WR Thomas (2006)

The chitinase allergens Der p 15 and Der p 18 from *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Clinical and Experimental Allergy. 2006 ;36 (6) : 831-839.

7. Stallergenes.fr

http://www.stallergenes.fr/Allergique/Allergene/popup_fiches_Allergene.cfm?FIC_ID=8

8. Dr Etienne BIDAT

<http://www.allergienet.com/allergies-croisees.html>

9. *Tyrophagus putrescentiae*

<http://www.hno-news.de/PICS%20ALL.%20HNO/Tyrophagus%20putrescentiae%2092k.jpg>

10. BLAY F (De)

Service de Pneumologie CHU Strasbourg
Info Respiration n°50, août-septembre 2002 ; 10-13.

11. HAOUICHAT H, PAULI G, OTT M, HEDELIN G, DE BLAY F,
VEROT A, BESSOT JC.

Réévaluation de l'Acarex-test dix ans après.

Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. 2000, Vol 40, n°8,
783-792.

12. Acarex Test

http://www.dynr.com/produit_presentation.php?id_produit=13&lang=fr

13. LAU S, SCHULZ G, SOMMERFELD C,; WAHN U.

Comparison of quantitative ELISA and semiquantitative Dustscreen for
determination of Der p 1, Der f 1, and Fel d 1 in domestic dust samples.
Allergy, 2001 ; 56 (10) : 993-995.

14. QUEILLE-ROUSSEL C, RAYNAUD F, SAURAT JH.

Prospective computerized study of 500 cases of atopic dermatitis in
childhood. I. Initial analysis of 250 parameters.
Acta Venerol 1985; 114 (suppl.): 87-92.

15. RYSTEDT I.

Long term follow-up in atopic dermatitis.

Acta Dermatol Venerol 1985; 114: 117-120.

16. WILLIAMS HC, STRACHAN DP.

The natural history of childhood eczema: Observations from the British 1958
birth cohort study.

Brit J Dermatol 1998; 139: 834-839.

17. TAÏEB A (Bordeaux), DE PROST Y (Necker, Paris), LORETTE G
(Tours), BERBIS P (Marseille), BERNARD Ph (Reims).

Collège des Dermatologues.

<http://www.assim.refer.org/8114d.htm>

18. STALDER JF, FLEURY M, SOURISSE M, ROSTIN M, PHELINE F, LITOUX P.

Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis.

Br J Dermatol 1994; 131: 536-540.

19. *Malassezia furfur*

<http://coproweb.free.fr/mycoweb/texte/169.htm>

20. WILLIAMS et al.

Br J Dermatol, 1994; 131:406-416.

21. HANIFIN JM, RAJKA G.

Diagnosis features of atopic dermatitis.

Acta derm Venerol 1980 (suppl. 92) : 44-47.

22. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: the SCORAD index.

Consensus Report of European Task Force on Atopic Dermatitis.

Dermatology 1993; 186: 23-31.

23. ORANJE A, STALDER JF, TAÏEB A, TASSETt C, LONGUEVILLE M (De).

On behalf of the ETAC study group.

Pediatr Allergy Immunol 1997; 8: 28-43.

24. Index SCORAD

<http://www.mediclickstudio.net/Gilles/Masques/MaqImages/MaqSCORAD.jpg>

25. Comprendre la peau. Examens complémentaires.

Ann Dermatol Venerol 2005; 132: 8S89-104

http://sfdermato.actu.com/cedef/4_5_Tests.pdf

26. Guide pratique de Dermatologie. MMI Editions

1998 ; Chapitre XI page 63-65

27. RUZIKA T.

Tacrolimus. The drug for the turn of the millenium. Arch Dermatol, 1999, 135 : 574-580.

28. BOGUINIEWICZ M, FIEDLER VC, RAIMER S et al.
A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children.
J Allergy Clin Immunol, 1998, 102 : 637-644.
29. RUZKA T, BIEBER T, SCHÖPF E et al.
A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis.
N Engl J Med, 1997, 337 : 816-821.
30. VAN LEENT EJM, GRÄBER M, THURSTON M et al.
Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis.
Arch Dermatol, 1998, 134 : 805-809.
31. IKURA Y, NASPITZ CK, MIKAXA H, TALARICHIFICO S, BABA M, SOLE D, NISHIMA S.
Prevention of asthma by ketotifen in enfants with atopic dermatitis.
Ann. Allergy 1992 ; 68: 233-236.
32. BUSTOS GJ et D, ROMERO O.
Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study.
Clin Exp Allergy 1995; 568-573.
33. ETAC Study Group.
Pediatr Allergy Immunol 1998; 9: 116-124.
34. Guide pharmaco 4ème Edition.
35. BERTH-JONES J, FINLAY AY, ZAKI I et al.
Cyclosporine in severe childhood atopic dermatitis : a multicenter study. J Am Acad Dermatol, 1996, 34 (6) : 1016-1021.
36. HARPER JI, AHMED I, BARCLAY G et al.
Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis : short course versus continuous therapy.
Br J Dermatol, 2000, 142 (1) : 52-58.
37. JANG IG, YANG JK, LEE HJ ET al.

Clinical improvement and immunohistochemical findings in severe atopic dermatitis treated with interferon gamma.

J Am Acad Dermatol, 2000, 42 (6) : 1033-1040.

38. GRUNDMANN-KOLLMANN M, KORTING HC, BEHRENS S et al.
Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil.

Br J Dermatol, 1999, 141 : 175-176.

39. NEUBER K, SCHWARTZ I, ITSCHERT G, TOM DIECK A.
Treatment of atopic eczema with oral mycophenolate mofetil.

Br J Dermatol, 2000, 143 : 385-391.

40. GRUNDMANN-KOLLMANN M, PODDA M, OCHSENDORF F et al.
Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. Arch Dermatol, 2001, 137 : 870-873.

41. LABBE A, DUTAU G.

L'asthme du nourrisson et du petit enfant.

Arnette, Paris, 1998, 1 : 268.

42. DUTAU G, BREMONT F, RANCE F, JUCHET A.

Prise en charge des soins à domicile dans les maladies chroniques de l'enfant.

Progrès en Pédiatrie, 1997 : 65-84

43. TILLIE-LEBLOND I, TONNEL A, DESCHILDRE A.

Les asthmes allergiques de l'adulte et de l'enfant. Item 226. 2005 : 1.

44. Direction Générale de la Santé.

Elaboration de la Loi Relative à la politique de Santé Publique. Rapport du Groupe Technique National de Définitions des Objectifs.

Asthme. Mise à jour juin 2003.

www.sante.gouv.fr

45. TABACHNICK E, LEVISON H.

Infantile bronchial asthma.

J Allergy Clin Immunol 1981 ; 67 : 339-347.

46. DUTAU G.

L'asthme du nourrisson : une entité précise.
Arch fr Pediatr 1993 ; 37 : 160-195.

47. MILNER A.D, MURRAY M.

Acute bronchiolitis in infancy: Treatment and prognosis.
Thorax 1989 ; 44 : 1-5

48. RANCE F, JUCHET A, BREMONT F, DUTAU G.

Répartition des sensibilisations dans l'asthme de l'enfant en fonction de l'âge. Corrélations avec les données cliniques et fonctionnelles respiratoires.

Rev fr Allergol 1997 ; 37 : 160-166

49. DIDIER A.

L'asthme de l'enfant. 1995 : 101-105

50. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.

Rev fr Allergol 1996 ; 36 (6) : 545-740

51. WARNER JO, NASPITZ CK, CROPP GJA.

Thir International Pediatric Consensus Statement on the Management.
Pediatr Pulmonol 1998 ; 25 :1-17.

52. DUTAU G.

Pratique des infections respiratoires récidivantes chez l'enfant.
2000 ; 1 : 200.

53. Allergenic cross-reactivity between the nematode *Anisakis simplex* and the dust mites *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus putrescentiae*, and *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Allergy. 2001 Jul; 56(7): 660-665.

54. LOPUHAÄ C.E, OUT T.A, JANSEN H.M, AALBERSE R.C, VAN DER ZEE J.S.

Department of Pulmonology and Department of Experimental Immunology, Academic Medical Center and CLB Sanquin Blood Supply Foundation, Amsterdam, The Netherlands.

Clinical & Experimental Allergy 2002 ; 32 (12), 1720-1727.

55. GINA.
Conférence de consensus 2002.
56. VIDAL 2006.
57. Le Moniteur des Pharmacie. 2004 ; 2530 : 11-13
58. BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING HJ.
Immuno thérapie vaccinal des maladies allergiques.
Rev fr Allergol 1999 ; 39 : 385-444
59. Désensibilisation.
Thérapeutique Dermatologique 2001.
http://www.therapeutique-dermatologique.org/article.php?article_id=362
60. BOUSQUET J et al.
Immuno thérapie des allergènes : textes d'actualisation de l'OMS.
Rev fr Allergol , 1999 ; 5 : 399-442.
61. Dome – Hollister – Stallergènes.
Immuno thérapie spécifique. MMI Editions. 1998 ; 30 : 240-241.
62. COOLS M and col.
Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood in asthmatic patients allergic to either house dust mite or to both house dust mite and grass pollen.
Allergy 2000 ; 55 : 69-73.
63. BLAY F (DE), CASEL S, SPIRLET F, PAULI G.
Eviction des acariens : intérêt et limites.
Rev fr Allergol Immunol Clin 2000 ; 40 : 367-371.
64. MAHAKITTKUN V, KOMOLOTRI C, NOCHOT H, ANGUS A.C, CHEW F.T.
Laboratory assessment of the efficiency of encasing materials against house dust mites and their allergens
Allergy 2001 ; 58 (10), 981-985.

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Dessins représentant la diversité des acariens.....	9
Figure 2 : <i>Dermatophagoides farinae</i>	11
Figure 3 : <i>Tyrophagus putrescentiae</i>	15
Figure 4 : Acarex Test.....	18
Figure 5: Index SCORAD.....	34
Figure 6: Les classes de dermocorticoïdes.....	41
Figure 7 : Antibiotiques par voie générale.....	44-45
Figure 8 : Corticoïdes par voie générale.....	45
Figure 9 : Classification de la sévérité de l'asthme avant traitement d'après les signes cliniques et les résultats fonctionnels respiratoires.....	65
Figure 10 : Stratégie thérapeutique en fonction de la sévérité de l'asthme.....	70-71
Figure 11 : Schéma d'immunothérapie spécifique aux acariens.....	73

LISTE DES ABREVIATIONS

DP : *Dermatophagoides pteronyssinus*.
DF : *Dermatophagoides farinae*.
DM : *Dermatophagoides microcera*.
LD : *Lepidoglyphus destructor*.
EM : *Europglyphus maynei*.
TP : *Tyrophagus putrescentiae*.
DA : Dermite atopique ou Dermatite atopique.
CD : Cellule dendritique.
LT : Lymphocyte T.
CL : Cellule de Langerhans.
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.
CLA : Cutaneous lymphocyte antigen.
SCORAD : Severity scoring of atopic dermatitis.
VRS : Virus respiratoire syncytial.
NANC : Non adrénérique non cholinérique.
EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires.
TVO : Trouble ventilatoire obstructif.
CPT : Capacité pulmonaire totale.
VEMS : Volume expiré maximal en 1 seconde.
DEM : Débit expiratoire maximal.
PD20 : Dilution provoquant une chute de 20% du VEMS.
HRBNS : Hyper-réactivité bronchique non spécifique.
BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive.
AAG : Asthme aigu grave.
EMA : Etat de mal asthmatique.
DEP : Débit expiratoire de pointe.
ECP : Protéine cationique éosinophile.
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

UNIVERSITE DE NANTES
Année de la Soutenance
FACULTE DE PHARMACIE
2007

Nom – Prénoms : PILLET Stéphane, Renaud.
Titre de la Thèse : Les Acariens : Dermite atopique et Asthme.

Résumé de la Thèse :

Les acariens sont des "arachnides" mesurant moins d'un demi-millimètre et qui se comptent par millions dans nos literies où ils se nourrissent des débris de peau et de poils, mais aussi dans tout l'environnement qui entoure l'Homme. Il en existe plus de 50000 espèces répertoriées. Ceux de « poussière de maison » et de « stockage » sont responsables de phénomènes allergiques les plus connus : La dermite atopique et l'asthme.

Quelle importance joue-t-il dans ces pathologies ? Comment réduire leur incidence sur notre santé ?

Quelles solutions thérapeutiques sont disponibles pour le traitement de la dermite atopique et l'asthme ?

MOTS CLES :
ACARIENS, ATOPIE, DERMITE, ASTHME, ACARICIDE.

JURY

PRESIDENT : M. JUGE Alain, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Anne ALLIOT, Maître de conférence de Parasitologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
Melle Mariannig PEDRO, Pharmacien
5 quai Henri Barbusse 44000 Nantes

Adresse de l'auteur : 30 rue du Port Durand 44300 Nantes