



HAL
open science

Implication du pharmacien dans les allergies cutanées

Marie Coubard

► **To cite this version:**

Marie Coubard. Implication du pharmacien dans les allergies cutanées. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03149745

HAL Id: dumas-03149745

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03149745>

Submitted on 23 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 19 FEVRIER 2021

PAR

M^{lle} COUBARD Marie

Née le 17 Mars 1993 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS LES ALLERGIES CUTANÉES

JURY :

Président : Professeur Philippe PICCERELLE

Membres : Docteur Marie-Pierre SAVELLI (Directrice de thèse)

Docteur Brigitte DELMAR

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 19 FEVRIER 2021

PAR

M^{lle} COUBARD Marie

Née le 17 Mars 1993 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

IMPLICATION DU PHARMACIEN DANS LES ALLERGIES CUTANÉES

JURY :

Président : Professeur Philippe PICCERELLE
Membres : Docteur Marie-Pierre SAVELLI (Directrice de thèse)
Docteur Brigitte DELMAR

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS ACTEURS. »

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

A Madame la Maître de Conférences Marie-Pierre Savelli,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet de thèse et d'avoir été présente pour m'apporter votre aide et vos conseils. J'ai mis du temps pour m'y mettre mais j'ai fini par y arriver. Merci également pour vos enseignements durant ces 6 années d'études. Mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Philippe Piccerelle,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame le Docteur Brigitte Delmar,

Un grand merci pour avoir accepté de faire partie de mon jury, votre présence me semblait naturelle. J'ai eu la chance de faire mon premier et mon dernier stage à vos côtés, ce fût un plaisir. Merci pour avoir participé à ma formation, pour l'expérience que vous m'avez apportée ainsi que pour vos conseils et votre gentillesse. Amicalement.

A mes grands-parents qui malheureusement ne sont plus là,

A Mamilyne et Papi qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont permis de passer mes révisions au calme, en me chouchoutant. Merci pour votre amour, vos pensées et vos encouragements. Je sais que c'est grâce à vous que j'ai pu réussir ma P1 malgré le vol de mes cours deux semaines avant le concours. Avec tout mon Amour.

A Michel, pour qui les études et la réussite comptaient beaucoup. Je sais que tu serais fière de ta petite fille.

A mes amies de collège et de lycée,

Valentine, Judith, Alice, Aurore, Oshéa, Julie, Victor, Charlotte, merci pour toutes ces années passées ensemble, à partager le meilleur et le pire. Il s'en est passé des choses depuis toutes ces années, et malgré la distance notre amitié reste intacte. Merci, je vous aime fort.

A mes amies de fac,

Eloïse, Christine, Manon, Elise, Camille, Aurélie, Carla... Je suis vraiment heureuse de vous avoir rencontré, d'avoir pu passer ces 6 années à vos côtés. On aura partagé beaucoup de moments forts ensemble. Nous étions les bébés pharmaciennes du groupe 5 forever et nous voilà maintenant Docteur en pharmacie. Merci d'avoir été là, vous comptez beaucoup pour moi.

A mes frères et ma sœur,

A ma sœur Claire, qui m'a supportée toute ma P1, qui a été présente à chaque moment et surtout dans les coups durs. Merci de m'avoir soutenue, réconfortée et il y avait de quoi faire avec moi, je sais que je n'ai pas toujours été très facile à vivre. J'ai toujours pu compter sur toi. Tu es une sœur formidable et depuis peu une maman et je suis triste que tu ne sois pas là pour partager ce moment avec moi. Mais comme on dit loin des yeux mais près du cœur. Je t'aime.

A mon grand frère Adrien, qui malgré la distance a toujours été là pour moi. Merci d'être un super grand frère toujours de bons conseils. Tu as su me rassurer durant toutes mes études et même maintenant. Tu sais que je suis stressée pour tout et tout le temps et je sais que je peux compter sur toi pour me résonner même si parfois je sais que tu en as marre ! Je suis très fière de toi et de ton parcours, je t'aime.

A mon grand frère Romain, qui a quitté la maison quand j'étais encore petite pour faire ses études à l'étranger et avec qui malheureusement je n'ai pas pu partager autant de choses qu'avec les deux autres. On a suivi les études de l'un et de l'autre à distance, mais je suis fière de ton parcours, comme pour moi il n'a pas toujours été évident mais maintenant tu es un super kiné et tu aimes ce que tu fais, je suis fière de toi. Merci de m'avoir choisie comme marraine pour Lisandre, c'est un beau cadeau ! Je t'aime.

A mes parents,

Un grand merci de m'avoir donné la chance de faire de belles études, vous m'avez toujours mis en main les outils nécessaires pour y arriver. Cela m'a demandé beaucoup de travail et de persévérance, mais vous m'avez appris à ne jamais lâcher même si c'était dur et éprouvant.

Vous avez toujours cru en moi et je pense que sans ça je n'y serais pas arrivée.

J'ai toujours pu compter sur vous dans les moments difficiles, toujours de bonne écoute, de bons conseils. Merci pour votre bienveillance tout au long de ces années et encore maintenant.

Vous êtes de supers parents et je ne vous le dis jamais mais je vous aime fort. MERCI.

A ma tante Zoé,

Qui m'a toujours accueillie et chouchoutée pour faire mes révisions lorsque les parents étaient absents. Merci pour ton soutien et tes petites attentions. Tu veilles sur moi !

A Joëlle et Christian,

Merci pour votre accueil chaleureux et votre soutien lors de mes week-ends révisions.

A l'équipe de la pharmacie des Allées,

Un grand merci pour m'avoir accueillie parmi vous. Merci pour votre patience, vos conseils votre gentillesse et pour tous les bons moments passés ensemble !

A tous ceux que je n'ai pas pu citer mais pour qui la pensée y est, merci pour votre soutien et vos encouragements tout au long de mes études.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	16
PARTIE I : LA PEAU, UNE ENVELOPPE INDISPENSABLE.....	18
I. Anatomie et histologie de la peau	18
A. Structure générale de la peau	18
1. L'épiderme.....	18
a) La couche basale ou germinative (<i>stratum germinativum</i>)	19
b) La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi (<i>stratum spinosum</i>)	20
c) La couche granuleuse (<i>stratum granulosum</i>).....	20
d) La couche cornée (<i>stratum corneum</i>)	20
2. La jonction dermo-épidermique	21
3. Le derme.....	21
4. L'hypoderme	23
B. Les annexes cutanées.....	24
1. Les glandes sudoripares	24
a) Les glandes sudoripares eccrines	24
b) Les glandes sudoripares apocrines.....	25
2. Les glandes sébacées.....	26
C. Les phanères.....	27
1. Les ongles	27
2. Les cheveux et les poils	28
II. Le microbiote cutané.....	29
A. Le film hydrolipidique.....	29
B. La flore cutanée.....	30
C. Le pH cutané.....	31
III. Les fonctions de la peau	31
A. Barrière : de protection vis-à-vis du milieu extérieur	31
1. La couche cornée.....	31
2. Le derme.....	32
3. L'hypoderme	32
B. Fonction immunitaire : barrière face aux agents microbiens	32
PARTIE II : LE SYSTEME IMMUNITAIRE	34
IV. Les acteurs du système immunitaire cutané (SIC)	34

A.	Des cellules.....	34
1.	Les cellules résidentes de l'épiderme.....	34
a)	Les cellules dendritiques (CD), cellules clés de l'immunité cutanée.....	34
b)	Les kératinocytes (KCs).....	36
2.	Les cellules résidentes du derme.....	37
a)	Les cellules dendritiques dermiques (CDds).....	37
b)	Les macrophages (Ms).....	38
c)	Les mastocytes.....	39
3.	Les autres cellules résidentes de la peau.....	41
a)	Les fibroblastes (FBs).....	41
b)	Les cellules endothéliales micro-vasculaires.....	41
B.	Des molécules solubles.....	42
1.	Le complément.....	42
2.	Les interleukines ou cytokines.....	42
3.	Les anticorps ou immunoglobulines.....	43
V.	Sensibilisation allergique : immunité innée et immunité adaptative.....	43
A.	Immunité innée : réponse naturelle ou non spécifique.....	43
1.	Activation des cellules immunitaires dermiques et/ou épidermique.....	43
a)	Activation via les Toll-Like Receptors (TLRs).....	44
(1)	Les TLRs.....	44
(2)	Expression des TLR dans les cellules cutanées.....	45
(3)	Sensibilisation cutanée : rôle des TLRs.....	46
b)	Activation via les NOD-Like Receptors (NLRs).....	46
(1)	L'inflammasome NLRP3.....	47
(2)	Sensibilisation cutanée : rôle des NLRs et de l'inflammasome.....	47
2.	Expression des molécules du CMH.....	48
a)	Voie endogène du CMH-I.....	48
b)	Voie exogène du CMH-II.....	48
B.	Immunité acquise : réponse adaptative ou spécifique.....	49
1.	Activation des lymphocytes T-CD4 ; lymphocytes T-CD8 et orientation de la réponse allergique effectrice.....	50
a)	Activation des lymphocytes T-CD4.....	50
(1)	Reconnaissance du fragment antigénique.....	50
b)	Activation des lymphocytes T-CD8.....	51

(1) Reconnaissance du fragment antigénique	51
c) « Skin-homing » et migration des lymphocytes T	52
2. Activation des lymphocytes B	53
a) Activation thymo-dépendante	53
b) Activation thymo-indépendante	54
c) Les lymphocytes B mémoires et plasmatisques	55
d) T-helpers et réponse IgE.....	55
PARTIE III : L'ALLERGIE.....	57
VI. Définition.....	57
VII. Les symptômes.....	59
A. L'urticaire : allergie immédiate	59
B. L'eczéma de contact ou dermatite de contact : allergie retardée	60
C. L'œdème de Quincke ou angioœdème : rare	63
D. Les allergènes	64
VIII. Diagnostic.....	66
A. L'urticaire.....	66
1. Interrogatoire	66
2. Diagnostic positif reposant sur la clinique essentiellement.....	67
a) Urticaire superficielle	67
b) Urticaire profonde ou angioœdème	67
3. Bilan allergologique	67
B. L'eczéma de contact ou dermatite de contact.....	69
1. Interrogatoire	69
2. Diagnostic positif et topographie des lésions	69
3. Tests allergologiques : Tests épicutanés ou patch-tests	71
4. Autres tests.....	76
C. L'œdème de Quincke	76
1. Interrogatoire	76
2. Diagnostic positif reposant sur la clinique	76
IX. Traitements	77
A. L'urticaire.....	77
1. Urticaire aiguë	77
a) Traitement de la poussée sans signe de gravité	77
b) Traitement de la poussée avec signe de gravité	78

2.	Urticaire chronique	79
a)	Traitement de 1 ^{ère} intention.....	79
b)	Urticaire résistante : traitement de 2 ^{ème} intention	80
B.	L'eczéma.....	80
1.	Traitement de l'eczéma aigu	80
2.	Traitement de l'eczéma chronique	82
C.	L'œdème de Quincke	83
X.	Autres alternatives aux traitements médicamenteux.....	83
A.	L'urticaire.....	84
1.	Les produits de parapharmacie.....	84
2.	Les plantes : phytothérapie et aromathérapie.....	85
3.	L'homéopathie	88
B.	L'eczéma de contact.....	89
1.	Les produits de parapharmacie.....	89
2.	Les plantes : phytothérapie et aromathérapie.....	92
3.	Innovation	94
4.	L'homéopathie	95
XI.	Prévention	95
A.	L'urticaire.....	95
B.	L'eczéma de contact ou dermatite de contact.....	96
C.	L'œdème de Quincke	97
	CONCLUSION	98
	TABLE DES FIGURES.....	99
	LISTE DES TABLEAUX	100
	BIBLIOGRAPHIE.....	101

INTRODUCTION

Le tissu cutané est l'organe le plus important du corps humain en termes de surface (1,7 m²), et de poids (2-3kg). Plus qu'une simple enveloppe qui recouvre notre corps, la peau remplit de nombreuses fonctions : très diverses. C'est avant tout une barrière efficace capable de protéger l'organisme face à l'environnement extérieur tout en régulant les échanges avec celui-ci. Elle possède une activité métabolique complète et intègre une partie du système nerveux périphérique, ce qui en fait un organe sensoriel essentiel.

Cependant chez certaines personnes, la barrière cutanée peut présenter un dérèglement au niveau de son système de défense immunitaire qui se traduit par une perte de tolérance vis-à-vis de substances a priori inoffensives : les allergènes.

Les allergies peuvent se manifester par des réactions cutanées (urticaire, dermatite), respiratoires (rhinite, asthme) ou généralisées (anaphylaxie). Leur prévalence a considérablement augmenté au cours des 20-30 dernières années dans les pays industrialisés : on estime aujourd'hui que 25 à 30% de la population est concernée par une maladie allergique. Même si les allergies touchent particulièrement les enfants et les jeunes adultes, tout le monde peut en être touché, avec des variations selon l'âge et les pays.

Aujourd'hui, la prévalence de la dermatite atopique est de 15-20%, celle de l'asthme 7-10%, celle de la rhinite et de la conjonctivite allergique 15-20%. La prévalence des allergies alimentaires serait de 2% chez l'adulte et de 5% chez les enfants. (1)

De plus en plus, le pharmacien est un acteur de santé publique essentiel : professionnel de santé de proximité, il est disponible sans rendez-vous, à l'écoute et susceptible de donner des conseils avisés. Il est le lien direct, l'interface entre le patient et le médecin.

Ainsi, face à des symptômes mineurs mais gênants (comme éternuements, larmolements, écoulement nasal, démangeaisons...) qui accompagnent souvent les allergies, beaucoup de personnes se tournent en premier lieu vers leur pharmacien. Il est à même de poser les bonnes questions : sur les circonstances d'apparition, des symptômes, leur durée, leur fréquence... et en fonction de cet interrogatoire de les soulager avec des médicaments conseils adaptés.

Notamment dans le domaine de la dermo-cosmétique, ses compétences s'avèrent d'autant plus indispensables : il doit tout d'abord réaliser une approche diagnostique afin d'élaborer

une prise en charge adéquate du patient et de savoir si besoin orienter vers un médecin selon la gravité des lésions ; il doit lui prodiguer des conseils utiles pour la prise des traitements, des conseils hygiéno-diététiques ; il doit participer au suivi des patients.

Le pharmacien a donc un rôle clé dans la réussite de la prise en charge et du suivi des patients souffrant d'allergies.

Après une présentation assez générale du tissu cutané et de ses fonctions, le système immunitaire de la peau sera plus largement détaillé afin de mieux appréhender les différents mécanismes de l'allergie et les traitements disponibles.

Mieux comprendre la maladie c'est aussi mieux la prévenir. La prise en charge des patients allergiques à l'officine ne doit pas se limiter à la simple délivrance des médicaments mais doit en parallèle s'accompagner de conseils hygiéno-diététiques, dermatologiques appropriés.

PARTIE I : LA PEAU, UNE ENVELOPPE INDISPENSABLE

I. Anatomie et histologie de la peau

La peau de 2 mm d'épaisseur en moyenne est constituée de trois tissus superposés : de l'extérieur vers l'intérieur on trouve l'épiderme, le derme et l'hypoderme. Dans la peau se trouvent des annexes cutanées comprenant des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des phanères (poils et ongles). (2)

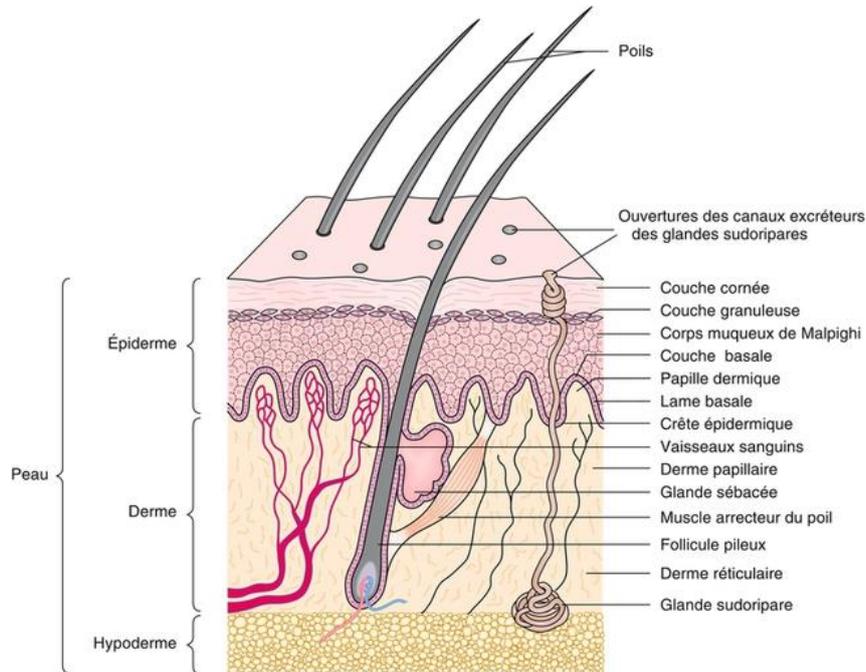


Figure 1: Coupe histologique de la peau

A. Structure générale de la peau

1. L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus superficielle de la peau et c'est la première barrière contre les agressions du milieu extérieur. Cette fonction est assurée par la production d'une protéine fibreuse et résistante, la kératine et à la cohésion des cellules épithéliales. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation : pouvant aller de 0,5 mm au niveau des paupières à 1,5 mm au niveau palmo-plantaire.

L'épiderme est un épithélium de revêtement en constant renouvellement. C'est un épithélium :

- Stratifié car constitué de plusieurs assises cellulaires ;
- Pavimenteux car les cellules de sa couche superficielle sont plates ;

- Kératinisé car il synthétise une protéine fibreuse et résistante : la kératine.

L'épiderme est avasculaire ; les nutriments et l'eau nécessaire aux cellules de l'épiderme proviennent du derme et y pénètrent par diffusion.

L'épiderme est constitué de 4 couches cellulaires superposées qui expliquent le caractère stratifié de l'épiderme. On trouve de la profondeur vers la surface :

- La couche basale ou la couche germinative (*stratum germinativum*)
- La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*)
- La couche granuleuse (*stratum granulosum*)
- La couche cornée (*stratum corneum*) (2)

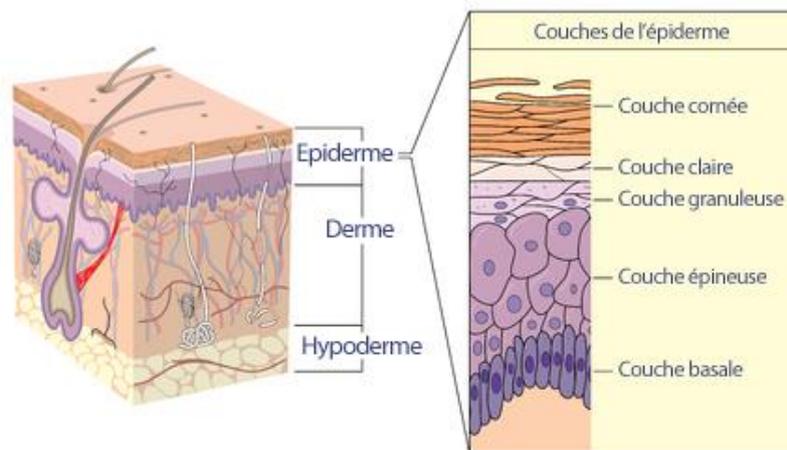


Figure 2: Les différents constituants de l'épiderme (3)

a) La couche basale ou germinative (*stratum germinativum*)

La couche basale, la plus profonde de l'épiderme, est située au contact de la jonction dermo-épidermique. Elle donne naissance aux kératinocytes qui représentent 80% de la population cellulaire de l'épiderme. Ils migrent de la lame basale vers la surface en se différenciant progressivement, faisant apparaître 4 stades de maturation cellulaire différente. Leur principale caractéristique réside dans leur capacité à synthétiser de la kératine, selon un processus appelé kératinisation. Ce processus dure en moyenne 3 semaines. C'est principalement grâce à la kératine, protéine fibreuse et insoluble dans l'eau, que les kératinocytes et donc l'épiderme assure la fonction de barrière face à l'environnement extérieur. (2) (4)

A côté des kératinocytes, il y a d'autres cellules qui ne représentent plus que 20% de la population cellulaire :

- **Les mélanocytes** : leur fonction est d'assurer la synthèse de pigments mélaniques qui donnent à la peau sa couleur et la protègent des rayons UV.
- **Les cellules de Langerhans** : ces cellules appartiennent au système immunitaire et ont pour rôle de défendre l'organisme contre les agressions extérieures.
- **Les cellules de Merkel** : d'origine nerveuse elles correspondent à des récepteurs sensoriels dans la perception du toucher. (2)

b) La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi (*stratum spinosum*)

La couche épineuse ou couche du corps muqueux de Malpighi est constituée de 5 à 6 couches de cellules. Elles sont volumineuses, de forme polygonale dans les couches inférieures et s'aplatissent dans les couches supérieures. (5) La cohésion entre ces cellules est assurée par des desmosomes qui leur donnent une allure épineuse. (2)

c) La couche granuleuse (*stratum granulosum*)

La couche granuleuse est formée de 3 couches de kératinocytes aplatis qui possèdent un noyau, de la chromatine qui se raréfie et dans le cytoplasme des granulations de 2 sortes : les kératohyalines et les kératinosomes. Ces granulations refferment des précurseurs moléculaires qui, comme les desmosomes, contribuent à renforcer l'adhésion cellulaire. (2)

d) La couche cornée (*stratum corneum*)

La couche cornée, constituée de 4 à 20 couches de cellules aplaties, représente la couche la plus externe de l'épiderme en contact avec l'environnement extérieur. Elle est composée de kératinocytes qui sont arrivés au stade final de leur différenciation. Ils sont totalement kératinisés, aplatis, dépourvus de noyau d'organites cytoplasmiques. Ce sont les cornéocytes. (2) (6)

On distingue deux sous-couches :

- La couche compacte (*stratum compactum*) : elle assure la fonction de barrière de la peau. Les cornéocytes sont remplis de faisceaux de kératine dense et entourés d'une enveloppe cornée située sous la membrane cytoplasmique. La cohésion intercornéocytaire est assurée par un ciment interlipidique (céramides, acides gras polyinsaturés, cholestérol) et des cornéodesmosomes remplaçant les desmosomes dans les précédentes couches. (2)
- La couche desquamante (*stratum disjonctum*) : la plus externe, elle se trouve en surface. Elle est le siège du mécanisme enzymatique de desquamation des cellules cornées qui consiste d'une part en la destruction des membranes lipido-protéiques cornéocytaires et d'autre part en la dégradation des protéines des cornéodesmosomes. Ce processus implique des enzymes spécifiques et conduit à l'élimination des cellules mortes. Il faut savoir que l'épiderme se renouvelle continuellement et en totalité en 21 à 28 jours. (2)

2. La jonction dermo-épidermique

La jonction dermo-épidermique aussi appelée membrane basale épidermique, située sous le derme, sépare le derme de l'épiderme. (7) Elle offre une matrice d'ancrage pour ces deux tissus :

- Du côté de l'épiderme : les hémidesmosomes, complexes jonctionnels spécialisés, relient les kératinocytes basaux à la lame basale.
- Du côté du derme : ce sont des fibres d'ancrage de collagènes de type VII qui interagissent d'un côté avec la membrane basale et qui, de l'autre, forment un réseau piégeant les fibres de collagène de la couche supérieure du derme. (8) (2)

Outre son rôle dans l'adhésion et le soutien pour les tissus et les cellules, la jonction dermo-épidermique joue un rôle de barrière dans la diffusion et de zones d'échange (eau, électrolytes, éléments nutritifs et métaboliques, etc.) entre ces deux compartiments. (8)

3. Le derme

Le derme a une épaisseur de 1 à 2 mm selon sa localisation. Il est une des trois couches qui constitue la peau et sépare l'épiderme de l'hypoderme. Le derme est un tissu conjonctif composé principalement d'une matrice extracellulaire produite par des fibroblastes, qui représentent la principale population cellulaire du derme (90%). (9)

Les fibroblastes synthétisent les fibres de collagène, les fibres élastiques, de la substance fondamentale et des glycoprotéines de structure.

Majoritaires, les fibres de collagène donnent à la peau sa résistance à la tension. De plus elles fixent les molécules d'eau ce qui permet l'hydratation de la peau.

Les fibres élastiques confèrent à la peau une grande élasticité lui permettant de se tendre et de se détendre comme un élastique.

La substance fondamentale est un gel souple qui permet de maintenir l'ensemble de ses fibres. On y trouve des protéoglycanes et des glycosaminoglycanes qui sont fortement hydrophiles, notamment l'acide hyaluronique, substance ayant la propriété de retenir les molécules d'eau dans le derme à l'image d'un réservoir.

Il existe dans de le derme d'autres cellules qui sont minoritaires sur le plan quantitatif, telles que les cellules nerveuses, les cellules du système immunitaire (lymphocytes, macrophages, mastocytes et cellules dendritiques).

Le derme étant richement vascularisé, il permet par l'intermédiaire de la jonction dermo-épidermique d'apporter à l'épiderme qui n'est pas vascularisé, les nutriments nécessaires (sels et molécules). (2)

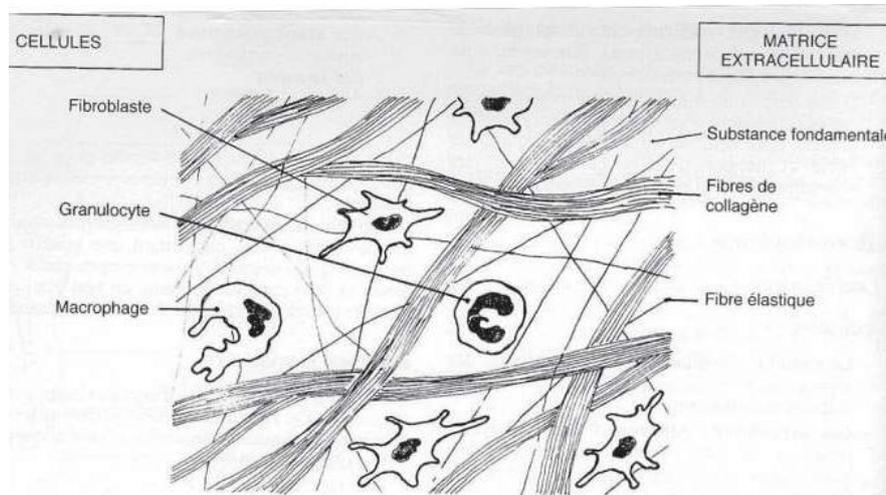


Figure 3: Représentation du derme et de ses principaux constituants (10)

Deux couches composent le derme :

- Le derme superficiel ou papillaire : se trouve sous l'épiderme. C'est un tissu conjonctif lâche, très vascularisé et riche en fines fibres de collagènes entrelacées et orientées perpendiculairement à l'épiderme. C'est dans cette partie du derme que s'effectuent les échanges nutritifs avec l'épiderme profond. (2) (9)

- Le derme profond ou réticulaire : occupe 4 /5^{ème} du derme et donc sa majeure partie. C'est un tissu conjonctif de soutien plus dense, composé de grosses fibres de collagène, d'élastine et de vaisseaux sanguins situés à la jonction derme-hypoderme. Il est donc en rapport direct avec l'hypoderme. (11) (9)

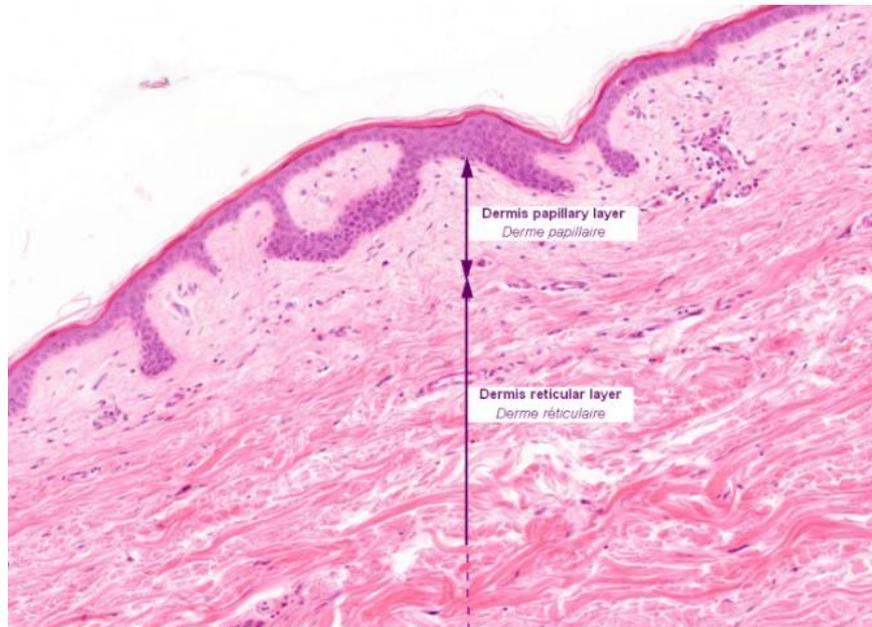


Figure 4: Les deux couches constituant le derme (12)

4. L'hypoderme

L'hypoderme est la couche la plus profonde et la plus épaisse de la peau. Son épaisseur varie en fonction de sa localisation, mince sur le front, épaisse sur les fesses. L'hypoderme est absent au niveau des paupières et des oreilles. Sa localisation dépend également du sexe, chez l'homme principalement au-dessus de la ceinture (abdomen et épaule), alors que pour la femme c'est principalement au-dessous de la ceinture (bas de l'abdomen, hanches, fesses et cuisses).

L'hypoderme correspond à un tissu conjonctif lâche qui prolonge celui du derme. Il se caractérise principalement par la présence d'adipocytes blancs gorgés de triglycérides à côté desquelles on retrouve des lymphocytes, des macrophages, des fibroblastes sécrétant de collagène et d'élastine.

La vascularisation du tissu adipeux est plus ou moins importante selon sa localisation.

L'hypoderme forme une réserve d'énergie. En effet, il est capable de stocker les lipides sous forme de triglycérides en période postprandiale (après le repas) et est capable de les restituer

sous forme d'acides gras et glycérol de façon à fournir l'énergie nécessaire aux tissus qui en ont besoin, surtout lors d'un effort important.

De plus il joue un rôle comme isolant thermique et mécanique (amortissement des chocs).

(13) (2) (14)

B. Les annexes cutanées

1. Les glandes sudoripares

Il existe deux types de glandes sudoripares (ou sudorales) : les glandes eccrines et les glandes apocrines. Elles diffèrent par leurs fonctions, leurs localisations et par la composition de la sueur qu'elles excrètent. (15)

a) Les glandes sudoripares eccrines

Les glandes sudoripares eccrines produisent et sécrètent directement à la surface de la peau, la sueur constituée à 99% d'eau, des électrolytes comme les sels minéraux, de l'urée et des acides organiques.

Ce sont des glandes tubuleuses simples dont l'extrémité inférieure, partie pelotonnée est située dans le derme profond. Elles possèdent également un canal sécrétoire appelée le glomérule sudoripare qui est droit dans le derme et hélicoïdale dans l'épiderme. Ce canal excréteur débouche à la surface de la peau par un pore bordé de kératine.

Présentes sur tout le corps, mais particulièrement au niveau du front, du cuir chevelu, des aisselles, des paumes des mains et les pieds, les glandes eccrines par la sécrétion de la sueur permettent de garder une hydratation permanente de la peau. De plus elles jouent un rôle important dans le refroidissement de l'organisme puisque la sueur qui s'évapore à la surface de la peau contribue à éliminer un surcroît de calories. (2) (15)

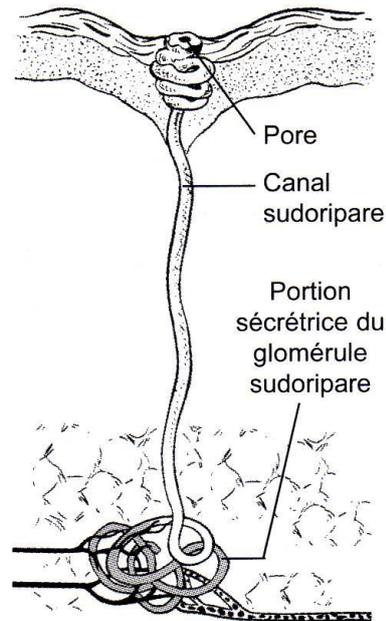


Figure 5: Structure générale de la glande eccrine (16)

b) Les glandes sudoripares apocrines

Les glandes sudoripares apocrines ont une structure semblable à celle des glandes eccrines mais présentent quelques différences : leur conduit sécrétoire est plus large, de taille plus volumineuse, elles n'atteignent pas directement la surface de la peau. Elles sont associées à un follicule pilo-sébacé et leur canal excréteur débouche au collet du poil. Elles sécrètent une sueur plus épaisse et laiteuse riche en lipides et en pigments.

Elles sont situées dans le derme profond au niveau de zones précises : l'oreille, les aisselles, l'aréole du sein, le nombril et dans les régions ano-génitales (anus, vulve, pubis, prépuce).

La production de sueur, intermittente est déclenchée par des stimuli émotionnels comme le stress, l'anxiété, la peur. La sécrétion de sueur est déclenchée à la puberté par les hormones sexuelles mais diminue avec l'âge. (2) (15)

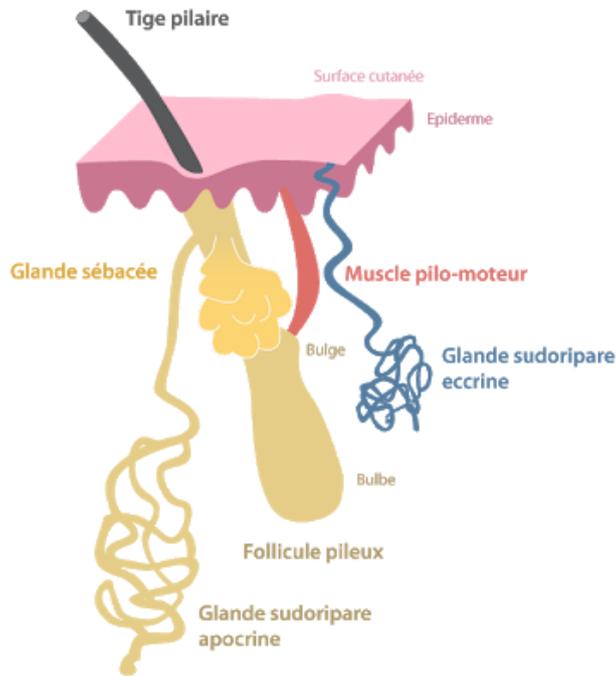


Figure 6: Comparaison de la structure entre une glande eccrine et apocrine (17)

2. Les glandes sébacées

A l'exception des paumes des mains et des plantes des pieds, les glandes sébacées sont réparties sur toute la surface du corps principalement au niveau du front et du dos. Ce sont des glandes exocrines et alvéolaires simples dites « en forme de grappe » qui ont pour fonction essentielle la sécrétion de sébum. Elles sont situées dans le derme moyen et rattachées aux follicules pileux dans lequel elles sécrètent le sébum. (2)

A la puberté, le sébum est sécrété vers la surface de la peau par le follicule pileux sous l'action des androgènes. Sa sécrétion va diminuer avec l'âge.

Sa composition importante en lipides (principalement en triglycérides, mais aussi en cires, squalènes, cholestérol estérifié et libre) va permettre d'une part de lubrifier les poils et d'autre part de contribuer à la formation du film hydrolipidique qui prévient l'évaporation de l'eau à la surface de la peau, lui assurant ainsi sa souplesse et sa douceur. De plus, les acides gras présents dans le sébum participent à l'acidité cutanée requise pour le contrôle de la population bactérienne et de la flore pathogène. (18)

De nombreux facteurs influencent la sécrétion de sébum tels que : les hormones (androgènes surtout), l'âge, les saisons et le climat, l'alimentation.

La production excessive de sébum, conduit à l'obstruction des glandes sébacées à l'origine de l'acné. (19)

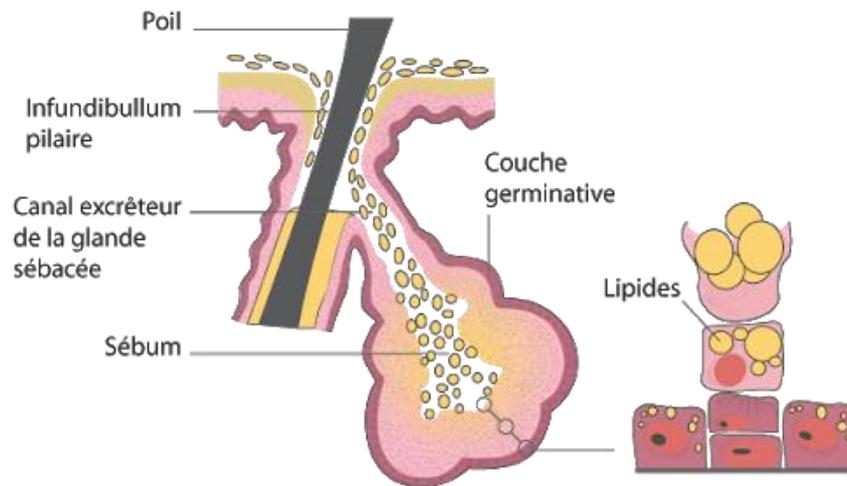


Figure 7: Structure de la glande sébacée (17)

C. Les phanères

1. Les ongles

L'ongle aussi appelé tablette unguéale, constitué de kératine, protège la partie supérieure et terminale des doigts et des orteils. C'est une plaque dure, flexible, lisse et translucide.

L'ongle se compose de trois parties :

- La matrice : correspond à la partie invisible de l'ongle : cachée sous le repli unguéal. Elle est constituée de kératinocytes en mitose qui participent à la croissance de l'ongle d'arrière en avant. La croissance de l'ongle va dépendre de l'intensité des mitoses.
- La lunule : correspond au croissant blanchâtre que l'on retrouve à la base de l'ongle.
- Le lit: correspond à la partie visible de l'ongle : rosé dans sa partie proximale adhérente au tissu sous-jacent, prolongé à sa partie proximale par un bord libre.(2)

L'ongle joue un rôle de protection grâce à sa dureté. Sa croissance peut être influencée par des facteurs tels que la nervosité, les hormones, la nutrition... (2)

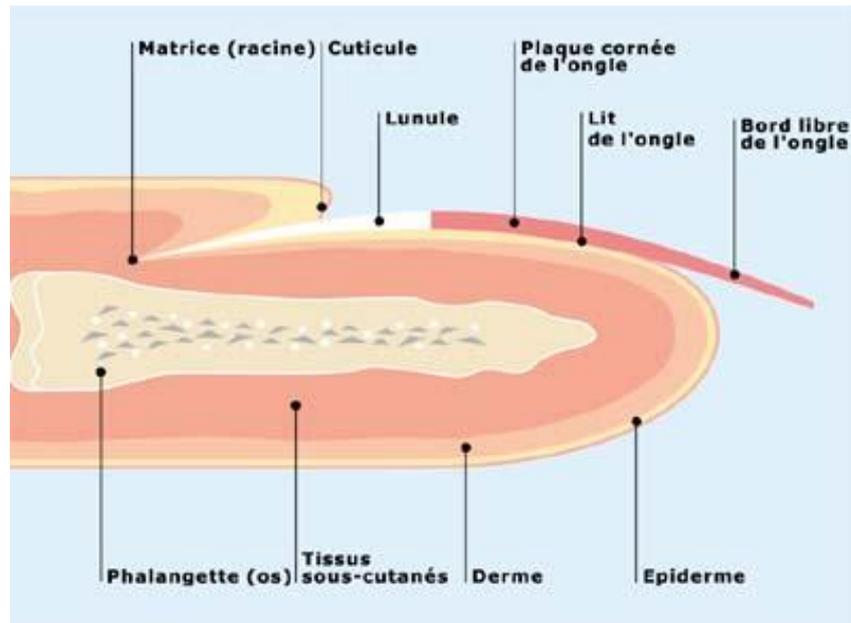


Figure 8: Structure de l'ongle (20)

2. Les cheveux et les poils

Le poil ou cheveu est constitué de la tige pileuse, elle-même incluse dans le follicule pilo-sébacé qui correspond à une invagination de l'épiderme dans laquelle on retrouve le poil. Le follicule pileux et la glande sébacée forment le follicule pilo-sébacé. Le muscle arrecteur du poil attaché d'un côté sur un petit renflement du follicule pileux et de l'autre à la couche superficielle du derme entraîne par sa contraction le redressement du poil sous l'action du froid ou de la peur.

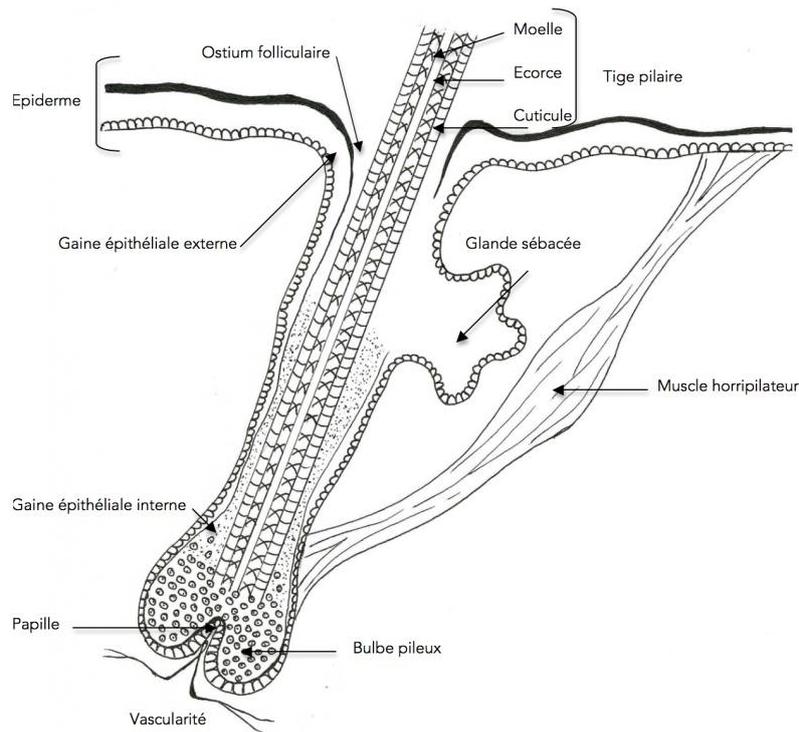


Figure 9: Structure d'un follicule pilo-sébacée (21)

Le cycle de vie du cheveu appelé cycle pileaire comporte trois phases :

- La phase anagène : correspond à la phase de croissance.
- La phase catagène : correspond à la phase d'involution.
- La phase télogène : correspond à la phase de repos.

II. Le microbiote cutané

A. Le film hydrolipidique

Le film hydrolipidique est un film protecteur qui va recouvrir l'intégralité de la surface de la peau. C'est une émulsion hydrophile/lipophile qui se compose dans sa majorité par de la sueur, du sébum et de l'eau mais également de peau morte et de kératine. L'eau est sécrétée par les glandes sudoripares et provient aussi de la partie insensible en eau tandis que les lipides sont excrétés par les glandes sébacées.

Sa composition permet à la peau de rester souple et hydratée.

Il joue un rôle dans le maintien du pH cutané et agit comme une barrière protectrice externe. Sa principale fonction est de défendre la peau contre les bactéries et les agressions extérieures.

(22) (23)

B. La flore cutanée

Après la naissance, au contact de l'environnement la peau va rencontrer de nombreux germes qui vont coloniser la peau.

On retrouve :

- Une flore microbienne non pathogène en condition physiologique qui réside de façon stable au niveau de la peau, principalement au niveau de la couche cornée et des follicules pileux. Ce sont principalement :
 - Des bactéries : *Staphylococcus epidermidis* à coagulase négative, microcoques, corynébactéries
 - Des levures lipophiles : *Malassezia*
 - Des parasites de la famille des acariens : *Demodex*
 - Des virus : papillomavirus

- Une flore transitoire pathogène, qui, en cas d'effraction de la barrière épidermique, peut contaminer temporairement la peau ou s'installer à plus long terme dans des sites propices à leur développement en termes de pH, d'humidité. Ce sont principalement :
 - Des bactéries : *Staphylocoques aureus* (présent au niveau des mains et du visage), *Streptocoques*, *Bacillus*, *Neisseria*, *Pseudomonas*
 - Des levures : *Candida albicans* (présent au niveau des espaces interdigitaux plantaires et des plis de flexion) et *parapsilopsis*. (24)

La flore microbienne cutanée est amenée à varier qualitativement et quantitativement selon différents facteurs :

- L'humidité, l'augmentation de la température et un pH plus alcalin vont permettre la colonisation et l'accroissement des bactéries Gram négatifs.
- Les lipides (sébum, sueur) présents à la surface de la peau vont permettre d'inhiber la croissance et la prolifération de certains germes tels que les *Staphylocoques aureus* et les *Candida* mais favorisent la prolifération de *Propionibacterium acnes* maintenant appelé *Cutibacterium acnes*.
- Des bactéries résidentes, par des phénomènes d'interférences inhibent la colonisation par d'autres germes.

Les kératinocytes de l'épiderme produisent des peptides anti-microbiens (les défensines). (24) (25)

C. Le pH cutané

Le pH cutané à la surface de la peau est acide et se situe entre 4 et 7. Cette acidité va permettre de limiter la prolifération des germes pathogènes tout en permettant le développement de la flore non pathogène résidente. Les éléments responsables de cette acidité sont :

- Les acides gras libres qui composent le sébum ;
- La sueur qui contient de l'acide lactique, de l'acide undécylénique et de l'acide urocanique ;
- La dégradation de la filaggrine par des hydrolases épidermiques qui va produire différents acides tels que l'acide urocanique, l'acide lactique, etc. (23)

Au niveau de la peau, le pH peut être rapidement rétabli en cas d'agressions extérieures grâce au pouvoir tampon de celle-ci.

III. Les fonctions de la peau

A. Barrière : de protection vis-à-vis du milieu extérieur

La barrière cutanée fournit un bouclier de protection à l'organisme face aux agressions multiples venant de l'environnement extérieur, qu'elle soit de nature physique, chimique ou, microbiennes sans oublier son rôle majeur dans la défense contre les radiations UV (2)

1. La couche cornée

Parmi tous les composants de la peau, l'épiderme et en particulier la couche cornée assurent l'essentiel de la protection de l'organisme. La couche cornée ne contient qu'une faible teneur en eau, 20 ml comparativement au derme qui lui en contient 6 à 8 L. C'est grâce à un caractère globalement hydrophobe dû aux lipides retrouvés au niveau du ciment intercellulaire et dans l'enveloppe cornée des cornéocytes que la couche cornée exerce un effet barrière contre la diffusion de l'eau et permet de réguler le taux hydrique cutané.

Néanmoins, cette barrière n'est pas totalement étanche puisqu'il se produit à la surface de la peau une perte insensible en eau (PIE), encore appelée la perspiration, c'est-à-dire qu'il se déroule à la surface de la peau une évaporation continue de l'eau sans sudation. La perte insensible en eau peut être augmentée dans certaines situations pathologiques. (24) (2)

De plus elle permet de :

- Protéger la peau face aux agressions chimiques grâce à la kératine qui lui confère sa résistance.
- Résister aux étirements, dépressions, chocs et frottements par son extensibilité et son élasticité dues principalement à la kératine et aux fibres élastiques.
- Lutter contre la pénétration d'agents pathogènes grâce aux cornéocytes (cellules mortes) qui se renouvellent en permanence.
- Contrôler l'absorption cutanée en empêchant l'entrée d'agents extérieurs nocifs pour l'organisme. (2) (26)
- Protéger la peau des rayons UV grâce à un pigment brun naturel la mélanine, et à l'épaississement de la peau. C'est la photoprotection. (26)

2. Le derme

Le derme riche en fibres de collagène et en fibroblastes confère à la peau sa résistance associée à une élasticité et une extensibilité. (2)

3. L'hypoderme

L'hypoderme qui constitue la couche la plus profonde avant d'atteindre les muscles et les organes joue un rôle d'isolant thermique et mécanique par son rôle d'amortisseur en cas de choc. Il contribue à la résistance et à la plasticité du tissu cutané. (2)

B. Fonction immunitaire : barrière face aux agents microbiens

La peau possède de nombreuses cellules participant à la réponse immunitaire (monocyte, macrophage, cellule dendritique, polynucléaire, cellule natural killer, mastocyte, lymphocytes B et T) qui permettent à l'organisme de se défendre contre les agents pathogènes. Au système immunitaire s'ajoutent d'autres acteurs et mécanismes de défense.

La croissance des germes pathogènes est freinée grâce à certains facteurs tels que : le pH acide cutané, une faible teneur en eau dans la couche cornée, la présence d'acides gras libres et enfin la sécrétion de peptides antimicrobiens (β -défensines, principalement) par les kératinocytes.

Les lipides extracellulaires par leur caractère hydrophobe, leur organisation supramoléculaire en feuillets lamellaires et leur quantité jouent un rôle mécanique dans l'imperméabilité de la couche cornée.

De plus il existe un équilibre dynamique entre les fonctions de barrière mécanique et de barrière antimicrobienne. En cas de rupture de la fonction de barrière mécanique, les défenses antimicrobiennes augmentent. En effet, alors que les peptides antimicrobiens, les toll-like receptors (TLRs) et des chémokines, sont normalement exprimés en faible quantité au niveau de l'épiderme, si la barrière mécanique cutanée est défaillante, certaines molécules, comme les β -défensines et les cathélicidines, sont surexprimés. Lorsque la fonction barrière mécanique vient à se restituer, la surexpression de ces molécules diminue. (27)

PARTIE II : LE SYSTEME IMMUNITAIRE

IV. Les acteurs du système immunitaire cutané (SIC)

A. Des cellules

Toutes les cellules cutanées ont un rôle dans l'immunité. Les plus importantes sont les kératinocytes (KRs), les cellules dendritiques (CDs) et les lymphocytes (Ls).

Lors d'une blessure, d'une infection ou de contact avec des chimiques, la couche cornée est altérée et/ou traversée. Alors se met en place une réponse inflammatoire par les cellules résidentes de l'épiderme et du derme. Cette réaction induit le recrutement de cellules immunitaires circulantes.

1. Les cellules résidentes de l'épiderme

a) Les cellules dendritiques (CD), cellules clés de l'immunité cutanée

Les cellules dendritiques font parties des cellules du système immunitaire et sont impliquées dans le déclenchement des réponses immunitaires. Elles sont capables de reconnaître les pathogènes et d'induire des réponses immunitaires en activant les lymphocytes T (LTs) spécifiques de pathogènes.

Les cellules de Langerhans (CLs) sont localisées dans la partie moyenne et profonde de l'épiderme. Elles représentent 2 à 4% des cellules de l'épiderme, et couvrent la totalité de la surface épidermique en formant un réseau dense de cellules sentinelles par l'intermédiaire de leurs longues dendrites qui leur permettent d'établir des contacts entre elles et d'entourer les kératinocytes. Ce sont les premières cellules présentatrices de l'antigène à entrer en contact avec les allergènes présents à la surface de la peau induisant une réponse immunitaire de type cellulaire (hypersensibilité retardée).

En pathologie cutanées, les cellules de Langerhans interviennent dans les dermatites de contact et les réactions inflammatoires.

Elles sont d'origine hématopoïétique dérivées de la moelle osseuse. (28)

La survie des cellules de Langerhans dans l'épiderme dépend principalement des kératinocytes. Les cytokines primaires TNF- α (Tumor Necrosis Factor), IL-1 β (Interleukine-1

β) et GM-CSF (Granulocytes-macrophage colony-stimulating factor), produits par les kératinocytes sont indispensables à la survie et à la maturation des cellules de Langerhans.

Les cellules de Langerhans dérivent de précurseurs médullaires CD34+, qui passent dans la circulation sanguine jusqu'à atteindre l'épiderme. Au cours de cette migration, les précurseurs se différencient et acquièrent les caractéristiques des cellules de Langerhans. (29)

Elles sont caractérisées par :

- La présence dans leur cytoplasme de granules de Birbeck qui résultent de l'expression élevée d'une lectine de type II, la langerine qui leur est spécifique,
- La présence du récepteur CD1a impliqué dans la présentation d'antigènes glycolipidiques,
- La présence de molécules d'adhérences impliquées dans les phénomènes de mobilité, comme l'E-cadhérine qui assure la cohésion avec les kératinocytes de l'épiderme.
- La présence de molécules de surface communes à toutes les cellules dendritiques de la peau, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II qui a comme fonction la présentation de l'antigène ainsi que le CD45. (30)

En réponse à un signal de danger (la pénétration d'un antigène ou à un traumatisme), les cellules dendritiques activées vont pouvoir quitter l'épiderme et migrer jusqu'aux ganglions drainants via la lymphe afférente (vers les organes lymphoïdes secondaires). Lors de ce processus, les cellules de Langerhans subissent une maturation qui leur permettra de passer du stade de cellules dendritiques immatures, spécialisé dans la capture de l'antigène, au stade de cellule présentatrice de l'antigène mature (CMH-Ag), capable d'activer les lymphocytes T naïfs. La migration des cellules dendritiques est un processus complexe orchestré par des cytokines et chimiokines qui permettent les changements des cellules dendritiques. (30)

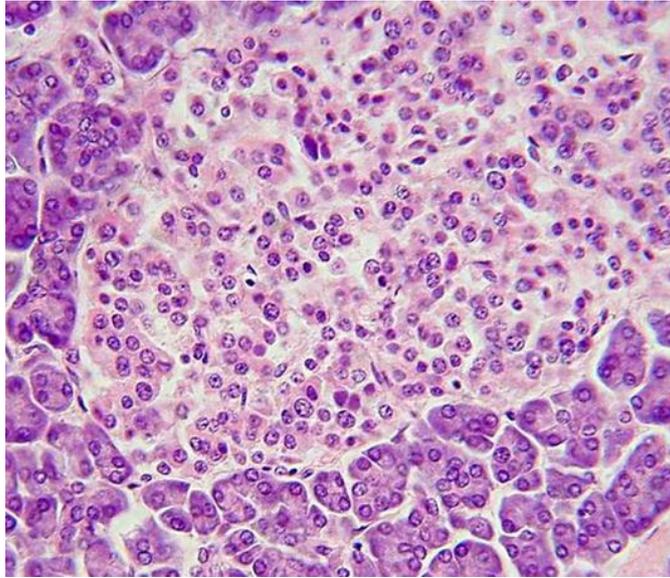


Figure 10: Ilot de Langerhans (31)

b) Les kératinocytes (KCs)

Dans l'épiderme, les kératinocytes représentent la majorité des cellules (90%) assurant ainsi l'intégrité structurale.

Ils ont aussi un rôle important dans le système immunitaire cutané (SIC) car ils sont la principale source de production de cytokines et chimiokines qui sont en mesure d'initier la réponse inflammatoire en cas de traumatisme physique. Les kératinocytes sont importants dans l'initiation et le développement des réactions inflammatoires et immunologiques.

En effet les kératinocytes sont sensibles aux signaux exogènes et endogènes et peuvent sécréter un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires incluant l'IL-1, TNF- α , Il-6, GM-CSF, IL-15 qui vont avoir pour cibles les cellules dendritiques et les lymphocytes T, permettant ainsi de moduler l'activation de ces cellules. Les kératinocytes peuvent avoir une fonction dans le contrôle de la réponse inflammatoire avec la production de cytokines anti-inflammatoires IL-1RA, antagoniste du récepteur à l'IL-1.

Les kératinocytes jouent aussi un rôle dans le recrutement cellulaire dépendant des chimiokines. Elles peuvent être sécrétées de façon constitutive, c'est le cas d'Il-8, soit produites après stimulation par les cytokines, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted), IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10), MIP-1 β (Macrophage Inflammatory Proteins-1 β).

Dans des conditions inflammatoires les kératinocytes présentent une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion qui entraînent la rétention des leucocytes dans l'épiderme. Une des principales molécules d'adhésion est ICAM-1, son expression est induite par IFN- γ , IL-17 produite principalement par les lymphocytes T, et TNF- α produite par les monocytes, cellules dendritiques, lymphocytes T, mastocytes, kératinocytes.

L'ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule) exprimée par les kératinocytes représente un élément important dans la rétention des lymphocytes dans l'épiderme et un signal de costimulation important pour l'activation des lymphocytes CD4⁺ (cluster of differentiation 4) et CD8⁺. (32)

2. Les cellules résidentes du derme

a) Les cellules dendritiques dermiques (CDds)

Qu'il s'agisse des cellules de Langerhans ou des dendrocytes du derme, elles ont une fonction essentielle de sentinelles du système immunitaire. Ce sont des cellules présentatrices de l'antigène professionnelles, jouant un rôle-clé dans le déclenchement des réponses immunitaires. Elles sont capables d'activer les lymphocytes T naïfs CD4⁺ ou CD8⁺. Elles peuvent aussi entraîner des réponses immunitaires secondaires et la prolifération de lymphocytes T mémoires.

Les cellules dendritiques du derme ont été plus récemment caractérisées, elles expriment aussi des molécules du CMH de type II ce qui ne permet pas de les différencier des autres cellules dermiques. Elles se situent principalement au voisinage des capillaires dermiques. Ces cellules ne forment pas un groupe homogène et semblent comprendre des cellules résidentes et des cellules en transit.

A la différence des cellules dendritiques de l'épiderme, les cellules dendritiques du derme sont caractérisées par :

- Des prolongements cytoplasmiques fins et nombreux,
- Une absence de granules de Birbeck,
- La faible expression en surface du marqueur CD1a, et la forte expression d'un anticorps anti-CD36,
- Une expression spécifique du facteur de coagulation XIIIa. (33)

Les cellules dendritiques, comme les cellules de Langherans sont des cellules professionnelles capables une fois activées de présenter l'antigène et d'orienter la mutation des lymphocytes T

naïfs. Par leurs récepteurs elles peuvent détecter des signaux de dangers en provenance du derme ou des tissus sus-jacents. Elles se situent dans la partie supérieure du derme, prêtes à recevoir les messages de l'épiderme. Une plus faible portion se trouve à proximité des capillaires du derme.

Lors de la sensibilisation par voie cutanée, l'activation peut se faire directement par contact avec l'allergène, ce qui va dépendre de l'état de la peau et de la capacité de l'allergène à traverser les strates épidermiques ou par des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-9, TNF- α) synthétisées par les cellules de Langerhans et les kératinocytes

b) Les macrophages (Ms)

Les macrophages jouent un rôle d'éclaireurs et sont à l'affût prêt à intercepter tout ennemi. Ils s'infiltrent, captent les particules étrangères et en informent le système immunitaire.

Les macrophages résidant dans le derme dérivent de monocytes du sang. Une fois fixés dans les tissus, ils revêtent des aspects cytologiques et des fonctions distinctes de celles des monocytes. Les macrophages peuvent résister longtemps au sein d'un même tissu. Les monocytes /macrophages, issus de précurseurs myéloïdes, représentent une famille hétérogène par leur morphologie et leur localisation. Ils assurent principalement des fonctions de phagocytose (bactéries, débris cellulaires...), de sécrétion (cytokines) et de coopération cellulaire (présentation d'antigènes). Ce sont des acteurs de l'immunité innée, puisqu'ils phagocytent des éléments non spécifiques. (34) (35)

La reconnaissance des micro-organismes se fait par un récepteur de surface le PRR (Pattern recognition receptor) commun aux macrophages et aux cellules dendritiques. Ces récepteurs leur permettent de détecter les médiateurs solubles et d'établir des contacts directs avec les autres cellules, c'est par exemple le cas avec les lymphocytes T (CMH I et II). Cette reconnaissance va induire la production de médiateurs, les cytokines (IL-1...) qui déclenchent ainsi la réaction inflammatoire.

Les macrophages sont les principales cellules infiltrées répondant aux infections de corps étrangers dans les tissus et déclenchant l'inflammation. (36)

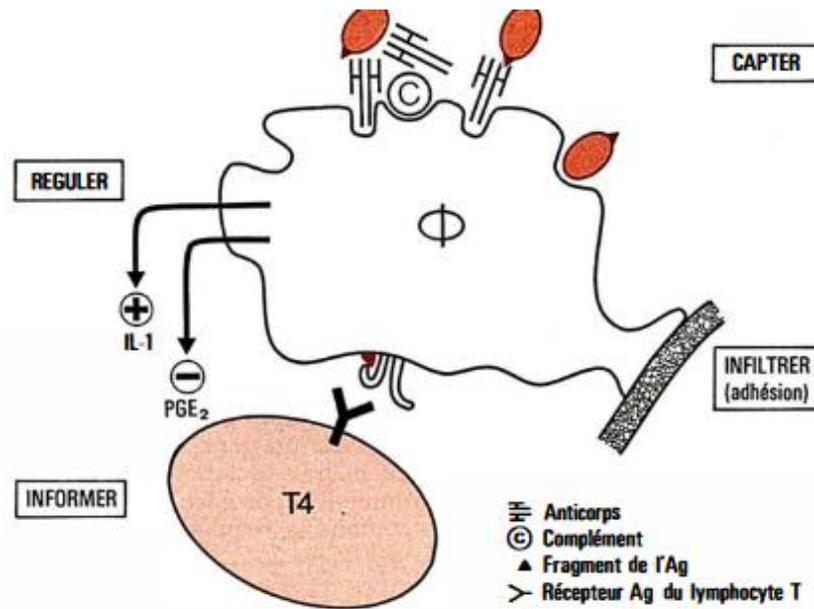


Figure 11: Les différents rôles du macrophage (34)

c) Les mastocytes

Les mastocytes présents sous un épithélium, au niveau des muqueuses (poumon, intestins), ou dans des tissus conjonctifs proches des vaisseaux sanguins, comme par exemple au niveau de la peau. Ces cellules détectent les substances étrangères comme les bactéries. Ils sont à l'origine d'une réaction inflammatoire locale.

Les mastocytes dermiques sont capables, lorsqu'ils sont activés par l'intermédiaire de leurs récepteurs de membrane (TLR1-9, C5A...) de libérer des substances vasoactives contenues dans leur cytoplasme (histamine, responsable des symptômes de l'allergie), et de synthétiser des médiateurs lipidiques (prostaglandines, leucotriènes), mais aussi des cytokines et chimiokines (IL-4, IL-6, TNF- α , TGF- β 1 (Transforming growth factor β 1), MIP-1 α , MIP-2,...) intervenant dans les mécanismes de défense anti-infectieuse (bactéries, parasites).

Le mastocyte produit des médiateurs que l'on peut séparer en 3 catégories :

- Les médiateurs préformés
- Les médiateurs lipidiques
- Les cytokines et chimiokines

Les mastocytes possèdent un récepteur aux IgE, Fc ϵ RI, dit de haute affinité pour la région Fc de l'IgE. Lors d'une réaction allergique les IgE combinés à l'allergène peuvent se fixer aux mastocytes par l'intermédiaire de ce récepteur ce qui provoque la fusion des granules avec la

membrane plasmique et entraîne ainsi la dégranulation en grande quantité d’histamine dans l’environnement extracellulaire en quelques minutes ce qui participe à l’inflammation des tissus. C’est la réponse allergique immédiate.

Ils sont activés par d’autres stimuli comme les récepteurs aux compléments, des chimiokines, des ligands de TLR. (37) (38) (39)

Les mastocytes jouent donc un rôle direct et indirect dans la réponse contre les pathogènes en tant que sentinelle du système immunitaire. Ils peuvent initier et contrôler la réponse immune innée, jouent un rôle modulateur de la réponse adaptative en régulant la capacité de migration, maturation et/ou de fonction des cellules dendritiques, ainsi qu’en interagissant avec les lymphocytes T.

Tableau 1: les principaux médiateurs produits par les mastocytes (40)

Médiateurs préformés
Histamine Chimase Carboxypeptidase A Trypase α et β Héparine Chondoïtine sulfate
Médiateurs lipidiques
Prostaglandines : PGD2 (\nearrow de la perméabilité vasculaire, broncho-constriction, induit la sensation de douleur), PGE2 Leucotriènes : LTC4, LTD4, LTE4 (\nearrow de la perméabilité vasculaire, rôle dans l’inflammation)
Cytokines
IL-1, IL-6, IL-9, TNF- α : cytokines pro-inflammatoires IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 : cytokines immuno-modulatrices GM-CSF : facteur de croissance libéré plus tardivement IL-2, IL-11, IL-13, IFN- γ , VEGF (Vascular endothelial growth factor)
Chimiokines
MIP1- α et 1β , RANTES, IL-8

3. Les autres cellules résidentes de la peau

a) Les fibroblastes (FBs)

Les fibroblastes jouent un rôle fondamental au niveau du derme dans le processus de cicatrisation mais ne sont pas considérés comme actives dans le système immunitaire. Cependant des échanges entre les fibroblastes et les cellules résidentes permettant d'assurer la mise en place des réactions inflammatoires et allergiques. Ils interviennent dans la régulation physiologique de la peau en sécrétant un large panel de cytokines et joue un rôle important dans les interactions dermo-épidermiques. Les fibroblastes en communication avec les kératinocytes via les cytokines jouent un rôle dans l'immunité cutanée.

En réponse à la synthèse de cytokines primaires pro-inflammatoires, comme IL-1 par les kératinocytes, les fibroblastes sont capables de synthétiser des quantités importantes de cytokines secondaires telles IL-6.

Ils jouent donc un rôle important d'amplification, en réponse aux cytokines produites par les kératinocytes. (41)

b) Les cellules endothéliales micro-vasculaires

Les cellules endothéliales sont présentes uniquement dans le derme puisque que l'épiderme est avascularisé.

Ces cellules sont des « passeurs » de leucocytes (lymphocytes, macrophages, polynucléaires) du sang vers le derme superficiel, elles jouent le rôle de portier. En cas d'inflammation, les cellules endothéliales s'activent et expriment à leur surface des molécules d'adhésion et des facteurs chimiotactiques solubles (sélectines, intégrines, cytokines, chimiokines), mais ne se lient pas avec n'importe quels leucocytes, seulement ceux présentant des récepteurs (ligand) spécifiques. La peau est donc sélective dans le recrutement des leucocytes. (42)

En effet à l'état basal ces cellules n'interagissent pas avec les leucocytes, mais en présence de cytokines pro-inflammatoires, elles acquièrent la capacité de se fixer aux leucocytes et de les activer par une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion leucocytaire et de chimiokines. Ce phénomène de roulement, d'adhésion et de transmigration permet le passage des leucocytes dans le derme où ils peuvent exercer leurs fonctions immunes Les cellules endothéliales activées vont produire des cytokines (IFN- α et β , IL-6, IL-11, IL-12, IL-15, IL-18) et des chimiokines (IL-8, RANTES, MIP-1 α , IP-10) qui participent à l'activation des leucocytes et des cellules du derme. (39)

B. Des molécules solubles

On distingue des molécules solubles :

- Non spécifiques : système du complément
- Effectrices de la réponse immunitaire : les interleukines
- Effectrices de la réponse immunitaire humorale : les anticorps

1. Le complément

Le complément est synthétisé par les macrophages, les cellules épithéliales, les monocytes...

Il représente l'effecteur majeur du versant humoral de la réponse immunitaire.

Ces protéines circulent sous forme inactive (proenzymes) dans les liquides de l'organisme.

Un système enzymatique provoque une activation en cascade par clivage protéique, produisant les formes actives.

De nombreuses cellules disposent de récepteurs pour diverses fractions du complément : monocytes, macrophages, lymphocytes B et certains lymphocytes T et NK. Les mastocytes et granulocytes possèdent des récepteurs aux anaphylatoxines pouvant provoquer la libération d'histamine, de sérotonine : ils sont mis en jeu dans les phénomènes inflammatoires. (43)

2. Les interleukines ou cytokines

Les interleukines ou cytokines sont produites par les lymphocytes, monocytes, macrophages mais aussi par les cellules endothéliales et épithéliales.

Le rôle principal de ces molécules est la transmission d'un message de leucocytes à leucocytes.

Il existe une quinzaine d'interleukines noté d'IL-1 à IL-18 mais aussi des TNF, TGF (Transforming Growth Factor), IFN (interféron) et CSF (Colony-Stimulating Factor) (facteur de croissance du système hématopoiétique).

Les interleukines sont produites lors des phases effectrices des réponses immunitaires naturelles et spécifiques, qu'elles médient et régulent. Les interleukines ne font pas parties des molécules spécifiques puisque se sont toujours les mêmes qui sont produites quelle que soit la cause. Leur liaison à un récepteur active la cellule générant des réactions en chaînes.

Elles interviennent dans les cas suivants :

- L'immunité naturelle : TNF, IL-6, IL-8, IL-1

- L'immunité spécifique : IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 ; activation, croissance et différenciation des lymphocytes
- L'inflammation : IL-5, IL-8, MIF (facteur d'inhibition de migration des cellules sur leur site d'action)
- L'hématopoïèse : IL-3, IL-7, CSF... (43)

3. Les anticorps ou immunoglobulines

Ce sont les lymphocytes B qui synthétisent ces molécules, représentant les effecteurs des réponses humorales. Ce sont les seules molécules solubles spécifiques. Il existe 5 classes d'immunoglobulines IgG, IgA, IgM, IgE et IgD. (43)

V. Sensibilisation allergique : immunité innée et immunité adaptative

A. Immunité innée : réponse naturelle ou non spécifique

Lors de l'entrée d'un pathogène, les cellules dendritiques, dont les cellules de Langerhans ainsi que les autres cellules de l'immunité innée (cellules épithéliales, NK (cellules natural killer), monocytes/macrophages) sont activées via leurs récepteurs qui reconnaissent des motifs du pathogène et produisent alors différentes molécules (cytokines pro-inflammatoires et chimiokines) qui vont être à l'origine de la réaction inflammatoire locale immédiate. Quel que soit l'agent infectieux rencontré, le mode d'action est le même : la phagocytose (monocytes, macrophages, mastocytes, cellules NK) est initiée et entretenue par la réaction inflammatoire. (44)

1. Activation des cellules immunitaires dermiques et/ou épidermique

Toutes les cellules de la barrière épithéliale et les cellules de l'immunité innée résidentes de la peau expriment des récepteurs membranaires, externes (surface) ou internes (intracellulaire) capable de détecter des pathogènes ou un danger, ce sont les PRRs (Pattern Recognition Receptor). Ils permettent de reconnaître et d'interagir avec des motifs moléculaires spécifiques de l'allergène, pathogène ou micro-organisme, ce sont les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patters) et les DAMPs (Danger Associated Molecular Patters).

Les PAMPs sont d'origine externe et infectieuse (bactéries, virus...) alors que les DAMPs sont des produits du métabolisme interne et sont associées à un état inflammatoire non infectieux (nécrose cellulaire).

Les allergènes déclenchent la réponse immunitaire innée par l'intermédiaire des récepteurs PRRs en mimant une infection, cela conduit à une réponse inflammatoire. (45) (46)

a) Activation via les Toll-Like Receptors (TLRs)

Il existe différents types de PRRs membranaires ou intracytoplasmiques, ce sont :

- TLRs (Toll-Like Receptors)
- NLRs (NOD Like Receptors)
- CLR (C-type Lectin Receptors)

(1) Les TLRs

La famille de PRRs la plus connue est celle des TLRs. Chez l'homme on en compte 10 (TLR-1 à TLR-10).

Ce sont des protéines transmembranaires. Le récepteur est constitué d'un domaine extracellulaire riche en leucine et d'un domaine cytoplasmique TIR (Toll/IL-1 receptor) capable d'activer les voies de signalisation qui conduit à la réponse inflammatoire.

Certains TLR sont localisés en surface des cellules TLR1, 2, 4, 5, 6 et d'autres sont localisés dans les compartiments intracellulaires, endosomes ou réticulum endoplasmique, TLR3, 7, 8, 9.

Une fois le TLR activé par son ligand, le domaine TIR a la capacité de se lier et d'activer des molécules de signalisation tel que MyD88 (Myeloid Differentiation Factor-88) ou TRIF (Toll-IL-1R Domain Containing Adaptator Inducing Interferon- β). Ce sont les deux voies importantes dans l'activation, la signalisation et la transduction du signal. Elles conduisent à l'activation des facteurs de transcription NF-KB (Nuclear Factor-KB), MAPKs (Mitogen Associated Protein Kinases) et IRF-3 (Interferon Regulatory Factor-3) et ainsi à la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et d'IFN- β . La voie de signalisation dépendante de TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β), (TLR-3 et 4) amène principalement à la synthèse d'IFN de type 1 α et β et la voie de signalisation dépendante de MyD88 (Myeloid differentiation primary response 88) induit la production de cytokines et chimiokines IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12. (45)

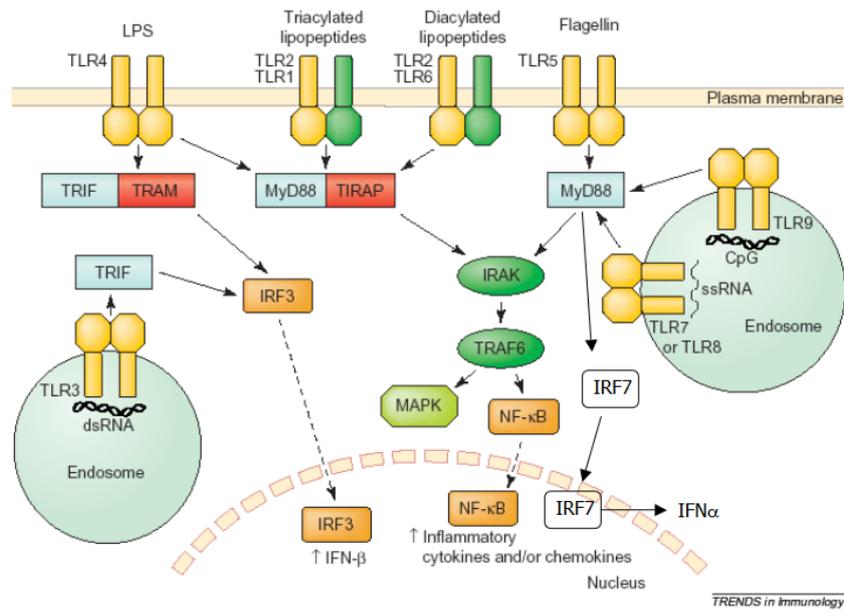


Figure 12: Localisation des TLRs et leurs voies de signalisation (47)

(2) Expression des TLR dans les cellules cutanées

Dans la peau les TLRs peuvent être exprimés par différents types de cellules, les macrophages, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et épithéliales, les fibroblastes, les kératinocytes, les mastocytes. Chacune de ces cellules expriment des TLR différents et il est difficile d'établir une distribution précise car elle peut varier en fonction de l'état d'activation et de différenciation de ces cellules. (46)

Tableau 2: Expression des TLRs dans les cellules cutanée (48)

	Kératinocytes	Cellules de Langerhans	Mastocytes	Cellules dendritiques
TLR-1	+	+	+	+
TLR-2	+	+	+	+
TLR-3	+	-	+	+
TLR-4	-	+/-	+	-
TLR-5	+	-	+	+
TLR-6	-	-	+	+
TLR-7	-	-	+	-
TLR-8	-	+	-	+

Tableau 2 : suite

TLR-9	-	-	+	-
TLR-10	+	-	-	+

(3) Sensibilisation cutanée : rôle des TLRs

L'importance des TLRs dans la sensibilité cutanée a été montrée chez des modèles murins dépourvus en certains TLRs, par exemple en TLR4. Après stimulation par un allergène, les souris déficientes en TLR4 sont incapables de développer une réponse immunitaire, de plus on a une réduction de l'expression des molécules costimulatrices et de la production de cytokines. Ceci indique que ce récepteur est indispensable pour induire une réponse immunitaire complète face à une sensibilisation cutanée. (49)

b) Activation via les NOD-Like Receptors (NLRs)

Les NOD-like receptors constituent une grande famille de PRRs cytosoliques reconnaissant les motifs microbiens intracellulaires.

Ils jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée puisqu'ils reconnaissent les PAMPs et les DAMPs.

Ces récepteurs comportent 3 domaines fonctionnels différents :

- Un domaine de reconnaissance du ligand en C-terminal LRR (Leucine Rich Repeats), capable de reconnaître les motifs des PAMPs et des DAMPs ;
- Un domaine central liant les nucléotides NBD (Nucleotide-Binding Oligomerization domaine) ;
- Un domaine terminal constitué de domaines d'interaction protéines-protéines tel que le domaine de recrutement des caspases (CARD) impliqués dans l'initiation de la signalisation.

Certains NLRPs forment des complexes moléculaires nommés l'inflammasome capable de recruter et d'activer la caspase-1. L'inflammasome le plus connu est le NLRP3 et il est très souvent impliqué dans les dermatoses allergiques. Son activation conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires, IL-18 et IL-1 β . (50)

(1) L'inflammasome NLRP3

L'inflammasome est un complexe multiprotéique qui comprend l'assemblage d'un récepteur intracellulaire appelé NLRP avec une protéine adaptatrice ASC (Adaptateur Apoptosis Associated Speck-Like Protein Containing) qui conduit au recrutement et à l'activation de la caspase-1 (Interleukin-1 Converting Enzyme). Cette enzyme va permettre de cliver les précurseurs pro-IL-18 et pro-IL-1 β en leur forme active IL-18 et IL-1 β . (50)

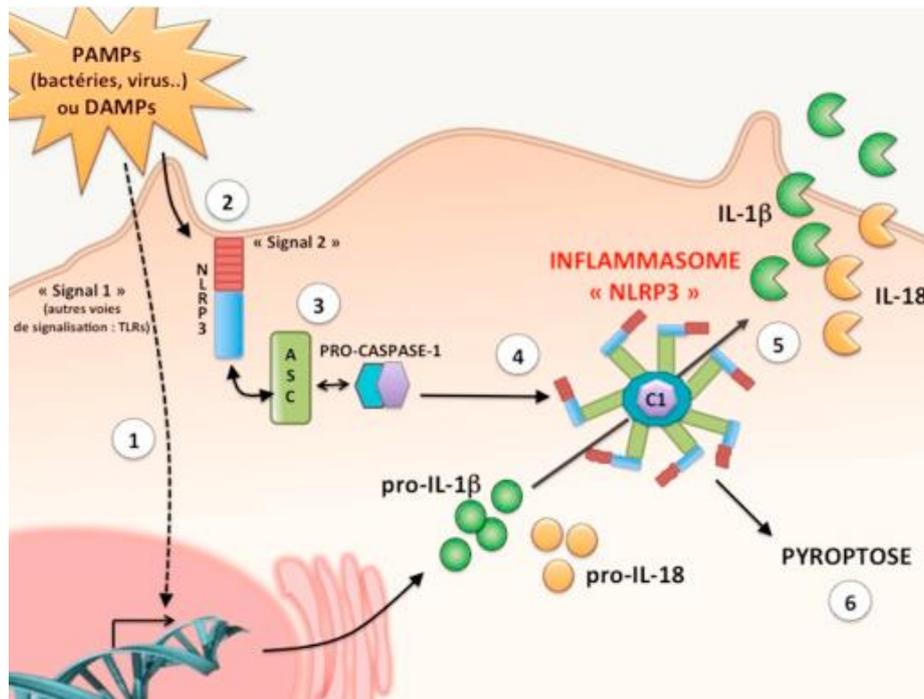


Figure 13: Activation de l'inflammasome NLRP3 (51)

(2) Sensibilisation cutanée : rôle des NLRs et de l'inflammasome

L'inflammasome a un rôle important dans l'hypersensibilité de contact, car elle est essentielle pour la sécrétion d'IL-1 β par les kératinocytes exposés à des irritants ou sensibilisants. De plus chez la souris la présence de l'inflammasome est essentielle pour l'activation des cellules T et la sensibilisation à ces substances. (52)

L'inflammasome peut donc induire une réponse inflammatoire en réponse à des allergènes de contact et serait donc impliqué dans l'apparition de la dermatose allergique dont la dermatite atopique et les dermatites atopiques de contact.

2. Expression des molécules du CMH

Les cellules dendritiques matures sont les seules à pouvoir activer les lymphocytes T naïfs dans les nodules lymphatiques. Elles ont la capacité de capter l'allergène et de le ré-exprimer en surface sous la forme de fragment antigénique spécifique associé à des récepteurs immuns spécifiques : les molécules du CMH (ou HLA : Human Leucocyte Antigen). Les molécules du CMH sont des glycoprotéines de surface capable de se lier à des fragments protéiques.

Les molécules du CMH-I vont présenter des peptides antigéniques produits par la cellule ; peptides endogènes provenant du cytoplasme alors que les molécules du CMH-II vont présenter des peptides antigéniques produits par l'extérieur de la cellule ; peptides exogènes provenant du milieu extérieur. Ces deux glycoprotéines membranaires se comportent comme des cellules présentatrices d'antigènes qui forment des complexes stables avec les peptides antigéniques.(53)

Les protéines allergiques présentes dans le cytosol empruntent donc la voie du CMH-I alors que les protéines allergiques provenant de l'extérieur par phagocytes ou endocytose empruntent la voie du CMH-II.

a) Voie endogène du CMH-I

Les molécules du CMH-I sont présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme et ont pour fonction de présenter les molécules d'antigène aux lymphocytes T naïfs CD8 qui deviendront des lymphocytes T cytotoxiques.

Ces molécules sont composées d'une chaîne lourde α polymorphique présentant trois domaines « immunoglobuline-like » : α_1 , α_2 , α_3 et d'une chaîne légère β_2 -microglobuline non-polymorphique possédant un domaine « immunoglobuline-like » : β_2m .

Les domaines α_1 et α_2 forment la région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (Peptide Binding Region) et les domaines β_2m et α_3 forment la région immunoglobuline-like qui se fixe au Lymphocytes T CD8 par l'intermédiaire des TCR (T Cell Receptor).

b) Voie exogène du CMH-II

Les molécules du CMH-II sont présentes sur un nombre plus restreint de cellules : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B. Ce sont des cellules présentatrices de

l'antigène (CPAG) permettant l'activation des lymphocytes T naïfs CD4, qui deviendront des lymphocytes T helpers /auxiliaires.

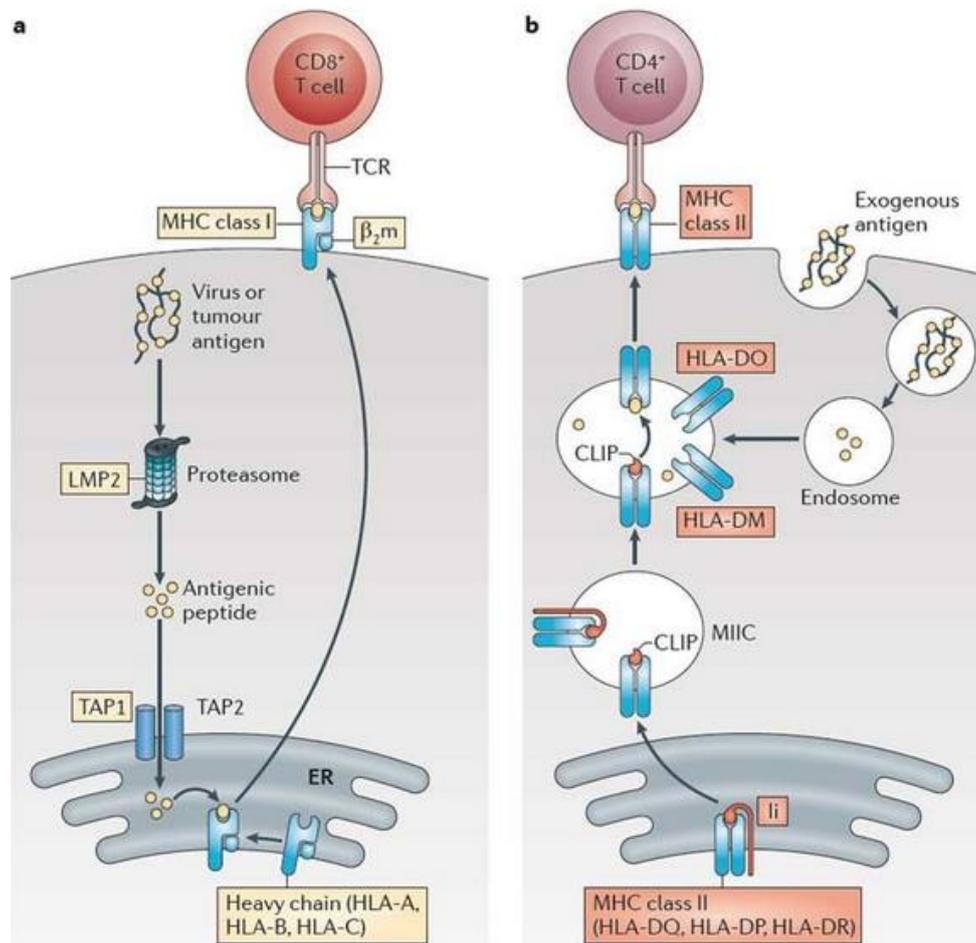


Figure 14: Schéma des deux voies de présentation de l'antigène, pour les antigènes endogènes (a) et les antigènes exogènes (b) (54)

B. Immunité acquise : réponse adaptative ou spécifique

Les cellules dendritiques activées subissent alors un processus de maturation et deviennent des cellules présentatrices d'antigène capables d'activer les lymphocytes naïfs dans les ganglions lymphatiques, et donc d'induire la réponse adaptative. La reconnaissance de l'antigène constitue le premier signal, mais pour que le lymphocyte soit activé, un second signal est nécessaire : il est donné par des molécules d'adhésion et par des cytokines.

L'immunité adaptative est spécifique pour une espèce donnée et a un mécanisme mémoire. Il permet d'amplifier la réponse immunitaire et confère une réponse spécifique à l'antigène et adapté. Cela permet une élimination du même agent infectieux plus efficace si l'organisme y est à nouveau confronté. (44)

1. Activation des lymphocytes T-CD4 ; lymphocytes T-CD8 et orientation de la réponse allergique effectrice

a) Activation des lymphocytes T-CD4

(1) Reconnaissance du fragment antigénique

Dans les ganglions lymphatiques drainant la peau, les cellules dendritiques vont pouvoir activer les lymphocytes T-CD4 et CD8 naïfs. Le premier signal indispensable est l'interaction entre le TCR (T cell receptor) et le complexe CMH/peptide antigénique.

L'activation des lymphocytes T-CD4 naïfs se fait par des fragments antigéniques présentés par les molécules du CMH-II eux même exprimées par les cellules présentatrices de l'antigène (complexe Ag/CPA).

Le deuxième signal implique des molécules de costimulation (CD80, CD86...) et pour finir un troisième signal donné par des cytokines produites dans l'environnement immédiat des lymphocytes T qui aboutit à la différenciation des sous-populations lymphocytaires.

Une fois ces cellules activées, on aura la phase de prolifération et de différenciation. Selon les cytokines produites par la cellule présentatrice d'antigène qui l'active, la destinée du lymphocyte CD4 sera différente. On trouve donc différentes populations de lymphocytes T-CD4 effectrices :

- Les lymphocytes Th1 obtenus grâce aux IL-12, IFN- γ et TNF- β : jouent un rôle dans la formation des lymphocytes T cytotoxiques.
- Les lymphocytes Th2 obtenus grâce à l'IL-4 : jouent un rôle dans l'activation des lymphocytes B, et la mise en place de la réponse humorale avec production d'anticorps IgE, d'activer les éosinophiles et de déclencher la dégranulation des mastocytes.
- Les lymphocytes Th17 obtenus grâce au TGF- β et à l'IL-6. (55)

Tableau 3: Les différentes caractéristiques des sous-populations (44)

	Th1	Th2	Th17	iTreg
Signal d'activation	IL-12 TNF- γ	IL-4	TGF- β IL-6	TGF- β
Facteur de transcription	T-bet	GATA-3	ROR γ T	Foxp3
Cytokines produites	IL-2 IFN- γ TNF- α	IL-4 IL-5 IL-10 IL-13	IL-17 TNF- α IL-22	IL-10 IL-35 TGF- β
Fonctions	- Activation des macrophages - Activation de l'apoptose cellulaire	- Activation éosinophiles - Aide des LyB à produire des IgE	- Activation neutrophiles - Activation des cellules tissulaires	- Maintien de l'inflammation
Implication en pathologie	- Psoriasis - Eczéma de contact	- Eczéma - Asthme - Rhinite	- Psoriasis - Crohn Polyarthrite rhumatoïde	- Déséquilibres associés aux maladies auto-immunes, allergiques et aux infections

b) Activation des lymphocytes T-CD8

(1) Reconnaissance du fragment antigénique

L'activation des lymphocytes T-CD8 naïfs se fait par des fragments antigéniques présentés par les molécules du CMH-I eux même exprimés par les cellules nucléées de l'organisme. Les lymphocytes T-CD8 naïfs reçoivent un signal d'activation pour devenir cytotoxiques. Ces signaux sont émis par l'interaction avec la cellule présentant le fragment antigénique associé au CMH-I.

Les lymphocytes T cytotoxique induisent la mort cellulaire (apoptose) de cellules cibles par la libération des granules cytotoxiques qui contiennent des molécules cytotoxiques (perforine et sérine-estérase). (55)

Les lymphocytes T cytotoxiques sont, comme les lymphocytes T-CD4, capables de se différencier en sous-populations : les Tc1, Tc2 et Tc17. (44)

c) « Skin-homing » et migration des lymphocytes T

Après l'activation des cellules T naïfs en cellules T effectrices, celles-ci vont exprimer différentes molécules d'adhésion leur permettant de se diriger spécifiquement vers la peau, c'est le « skin-homing ».

Ces molécules d'adhésion comprennent les sélectines, les intégrines et les récepteurs chimiotactiques CCR (C-C motif chemokine receptor).

Ainsi, un lymphocyte T activé dans un ganglion drainant la peau va exprimer des molécules d'adhésions CLA (Cutaneous Leukocyte Antigen) et des récepteurs de chémokines CCR4 et CCR10 lui permettant de migrer vers la peau. (56)

Les sélectines appartiennent à la famille des lectines ; c'est une famille de récepteur permettant l'adhésion faible des leucocytes à l'endothélium. Elles permettent principalement le mouvement de roulement ou de « rolling » des leucocytes le long de la paroi des cellules endothéliales.

Les intégrines sont une famille de récepteurs trans-membranaires. Elles sont impliquées dans le roulis et l'adhérence ferme entre les leucocytes et l'endothélium. (57)

Les CCRs sont une famille de récepteurs couplés à la protéine G. Ils activent les intégrines en initiant l'adhésion et dirigent la migration cellulaire vers le tissu qui présente le gradient de leurs ligands. (58)

Lors de la réaction inflammatoire, les lymphocytes T sont dirigés grâce au gradient en ligands de ces trois récepteurs dans les tissus cibles et dans le lit vasculaire. Le profil des sélectines, intégrines et CCRs exprimés par les lymphocytes T, est fonction de leur degré d'activation, de polarisation et de différenciation ainsi que du site initial de détection de l'antigène.

Tableau 4: Principales molécules d'adhésion et leurs ligands responsables du skin-homing des cellules T (59)

Molécules d'adhésion	Type cellule T	Ligands
CLA	Ly T activés	Sélectine E
CCR4	Ly T auxiliaire Th2	CCL17 CCL22
CCR10	Ly T activés	CCL27
CXCR3	CD4+ Th1	CXCL9 CXCL10 CXCL11
CCR5	CD4+ Th1	CCL3 CCL4 CCL5
LFA-1	Globules blancs	ICAM-1

2. Activation des lymphocytes B

L'activation des lymphocytes B peut se faire de différentes façons selon l'implication des lymphocytes T : thymo-dépendante ou thymo-indépendante.

a) Activation thymo-dépendante

Les lymphocytes B naïfs des ganglions lymphatiques secondaires expriment à leur surface des immunoglobulines (Ig) qui correspondent au BCR (B Cell Receptor). Lorsqu'un allergène pénètre dans l'organisme, il se lie au BCR membranaires des lymphocytes B spécifiques. Après internalisation du complexe BCR/Ag et de sa dégradation, un fragment de l'antigène est ensuite ré-exposé en surface du lymphocyte associé à une molécule du CMH II. Les lymphocytes B sont donc des cellules présentatrices de l'antigène.

Elle peut donc être activée par un lymphocyte T auxiliaire CD4+, si le récepteur de celui-ci est spécifique de l'antigène.

On trouve aussi des signaux de co-stimulation qui sont indispensables à une activation totale du lymphocyte par la production de cytokines. C'est l'interaction membranaire entre le CD40

ligand présent sur le lymphocyte T et le CD40 présent sur le lymphocyte B qui est fondamental pour finir d'activer le lymphocyte B. (60)

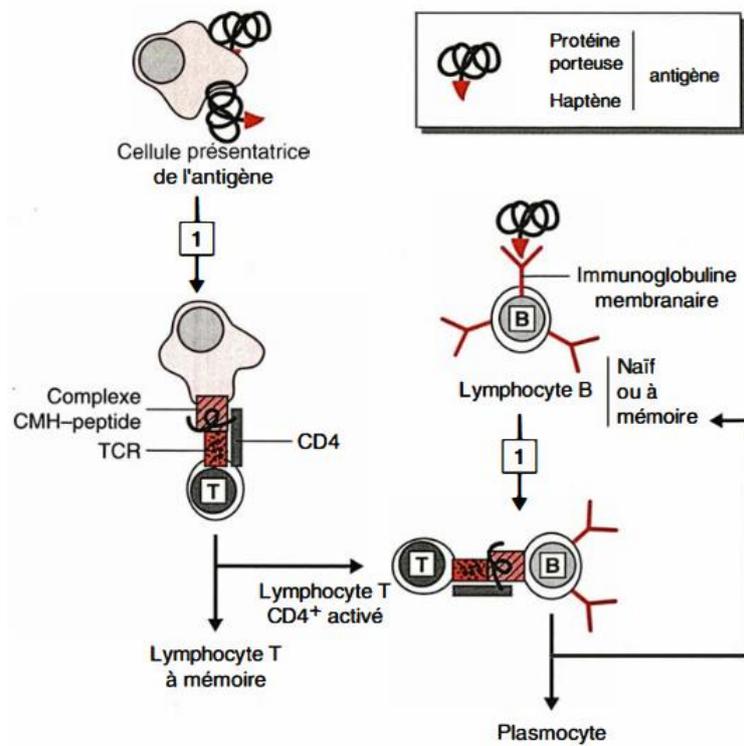


Figure 15: Interactions cellulaires successives de la réponse immunitaire humorale thymo-dépendante (60)

b) Activation thymo-indépendante

Les lymphocytes B producteurs d'anticorps peuvent être activés par des antigènes « thymo-indépendant » sans nécessiter la présence et la coopération des lymphocytes T spécifiques. La production d'anticorps sera donc uniquement des IgM. La synthèse des autres isotypes d'anticorps nécessite l'action des lymphocytes T et des cytokines qui contrôlent la commutation isotypique.

Ces antigènes sont principalement des composés microbiens appelés mitogènes et des polymères à structure répétitive tels que les polysaccharides. (44)

c) Les lymphocytes B mémoires et plasmatiques

Certains lymphocytes (lymphocytes B (LBs)) vont migrer dans les follicules primaires du ganglion lymphatique où ils vont continuer de proliférer et former à terme un centre germinatif appelé centroblastes. Les centres germinatifs sont des sites de prolifération et de différenciation rapide des lymphocytes B.

Dans les centres germinatifs les lymphocytes B vont subir d'importantes modifications incluant une hypermutation somatique (les LBs) n'expriment plus le BCR dû à des mutations), une maturation de l'affinité envers l'antigène et un processus de commutation isotopique. Ces modifications ont pour but de sélectionner les lymphocytes B qui ont la plus forte affinité pour leur Ag et leur permettront d'exercer une variété de fonction effectrice sous la forme d'anticorps de différents isotypes.

Une partie des lymphocytes B sélectionnés pourra se différencier en lymphocytes B mémoires qui vont quitter les follicules secondaires pour aller dans la circulation et faciliter la rencontre avec l'antigène. Ces cellules ont la capacité de produire directement sans temps de latence, des anticorps de haute affinité lors d'une seconde infection par le même antigène. La réponse obtenue se produit pour des taux beaucoup plus faibles d'antigène et est considérablement plus importante en intensité. Les autres lymphocytes B pourront se différencier en plasmocytes producteur d'anticorps (IgM) de haute affinité pour l'antigène. (61)

d) T-helpers et réponse IgE

La commutation isotypique permet à partir de l'IgM initial la production de toutes les classes d'anticorps (IgG, IgM, IgA ou IgE) spécifiques de l'antigène. Cette commutation est dirigée par les cytokines et principalement celles produites par les lymphocytes T (helpers/auxiliaires).

Lors d'une sensibilisation allergique, la libération en IL-4 par les Th2 permettra la commutation en IgE. Les Th1 à l'inverse en sécrétant l'IFN- γ pourront inhiber la synthèse des IgE.

Les CD4⁺ Th2 ont donc un rôle important dans la réponse allergique IgE médiée. Ils sont impliqués dans toutes les étapes de développement des lymphocytes B en favorisant leur maturation et leur prolifération, et en régulant la production des IgE.

Il existe deux types de récepteurs à la partie Fc des IgE. Les premiers sont les FcεRI, récepteur de forte affinité pour les IgE. Ils sont présents à la surface des mastocytes et des basophiles. (44)

Les seconds sont les FcεRII ou CD23, récepteur de faible affinité pour les IgE. Ils sont présents sur un grand nombre de cellules comme les lymphocytes B, lymphocytes T, monocyte/macrophages, éosinophiles... (62)

PARTIE III : L'ALLERGIE

VI. Définition

En permanence notre corps est soumis à des ennemis extérieurs : virus, bactéries, microbes. Pour se défendre il dispose d'un acteur puissant : le système immunitaire.

L'allergie est une défaillance de ce système, au lieu de se défendre contre une agression réelle, il s'emballe et se met à réagir à des substances étrangères normalement inoffensives que l'on appelle allergène (parfum, pollen, aliments...). Cette réaction va provoquer une production en masse d'anticorps spécifiques de l'allergène, les IgE.

L'allergie provoque des symptômes divers : eczéma, urticaire, asthme, œdème de Quincke.

L'allergie va se manifester dès que l'organisme rentre en contact avec l'allergène, au niveau cutané mais aussi par ingestion et inhalation. Le système immunitaire va donc rejeter cette substance considérée comme étrangère et ce rejet se manifestera par des réactions exagérées de la peau (urticaire, eczéma), du nez (rhinite), des yeux (conjonctivite), des poumons (asthme). La réaction allergique ne se produit que si la personne rentre en contact avec cet allergène que son système immunitaire gère mal.

C'est une maladie qui peut débuter à tout âge, mais certaines personnes ont des prédispositions génétiques, on dit qu'elles sont atopiques. (63)

L'allergie immédiate se retrouve principalement chez les personnes atopiques. Lors d'une première exposition à un allergène, l'organisme produit des IgE qui vont identifier l'allergène et se fixer sur certaines cellules défensives de l'organisme, les mastocytes. C'est une période de sensibilisation, sans symptômes et à durée variable. Puis, lors d'une nouvelle rencontre, l'allergène va stimuler les cellules portant ces IgE et entraîner ainsi la libération de l'histamine. Celle-ci provoque une réaction inflammatoire et l'apparition de symptômes dans les minutes qui suivent, d'où le nom d'allergie immédiate. (64)

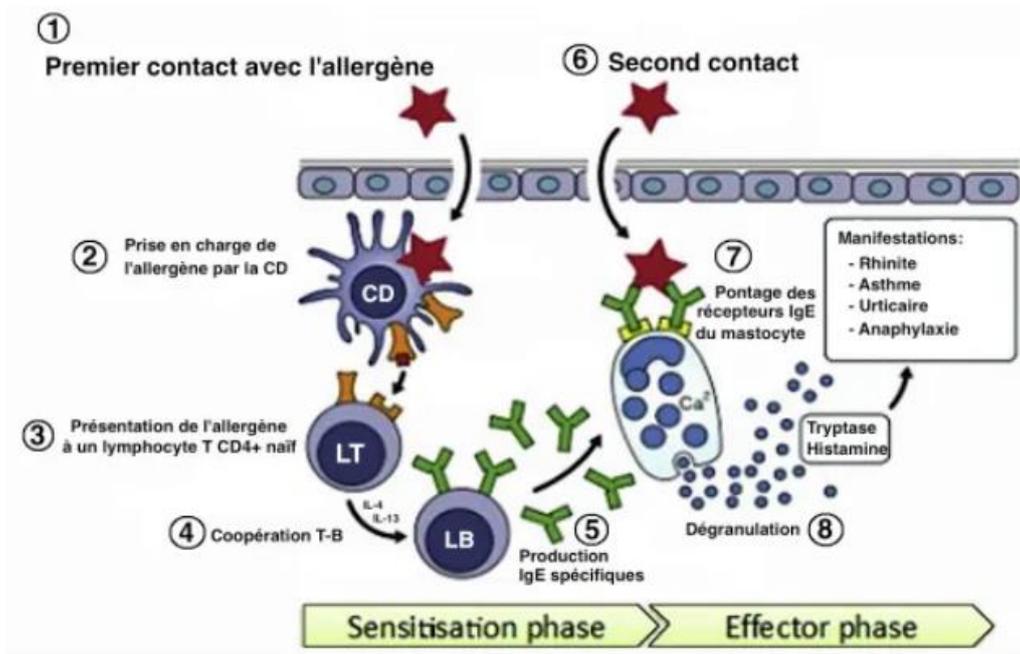


Figure 16: Mécanisme de l'allergie immédiate (65)

Il existe une forme d'allergie, l'allergie retardée, qui peut toucher tout le monde même en l'absence de prédisposition. Dans ce cas il n'y a pas de production d'IgE mais une activation de certaines cellules défensives de l'organisme, les lymphocytes T. L'allergie retardée cible principalement la peau sur laquelle un eczéma apparaît au contact de l'allergène, c'est l'eczéma de contact. Les symptômes surviennent dans les 48h après le contact. (64)

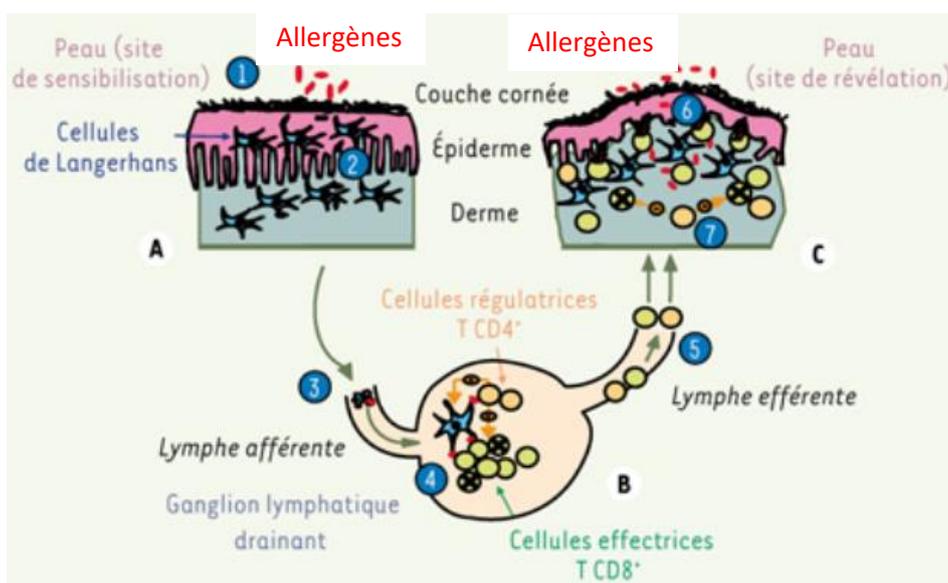


Figure 17: Mécanisme de l'allergie retardée (66)

VII. Les symptômes

Il faut avoir été exposé au moins deux fois à un allergène pour développer une allergie. La première exposition est la phase de sensibilisation à l'allergène, il n'y a pas de symptôme. Lors du deuxième contact avec l'allergène le sujet allergique manifeste des symptômes. C'est par la dégranulation des mastocytes qui libèrent leur histamine que se déclenche la réaction allergique. Un même allergène peut donner des symptômes différents selon les personnes. (67)

A. L'urticaire : allergie immédiate

L'urticaire est une affection banale qui touche 15 à 20% de la population et principalement les femmes (60%) et les jeunes (20-30 ans). Près de 50% de ces cas s'accompagnent d'œdème de Quincke. L'urticaire se caractérise par une éruption cutanée localisée ou généralisée sur le corps et le visage constituée de boutons (papules) et/ou de plaques de taille variable, rouges/rosées, arrondies, bien délimitées et surélevées, comparables à celles que procurent les piqûres d'orties. Ces lésions s'accompagnent de démangeaisons voire de douleurs avec une sensation de brûlures/cuisson. Le nombre des lésions est très variable de même que leur répartition : diffuse à tout le tégument ou localisée.

Les caractéristiques de l'éruption urticarienne sont la fugacité et la mobilité des lésions. Elles ne restent pas plus de 24h au même endroit. Elles apparaissent, disparaissent et réapparaissent ailleurs en dessinant des cercles ou des arabesques. Quand les lésions disparaissent, elles ne laissent pas de cicatrices. (68) (69)

L'urticaire peut présenter des aspects particuliers :

- Urticaire vésiculo-bulleuse : rare, liée à l'importance de l'œdème dermique
- Urticaire linéaire : très fréquente, correspond à un dermographisme
- Urticaire hémorragique : rare, liée à l'extravasation de globules rouges, des cicatrices pigmentées sont alors possibles
- Urticaire profond ou angioœdème : œdème du visage, des régions palmo-plantaires ou des organes génitaux externes. La gravité de l'angioœdème est liée à l'atteinte potentielle des muqueuses et principalement du larynx (70)

Il existe deux sortes d'urticaire en fonction de leur durée d'évolution :

- L'urticaire aiguë : on parle de plaques ou d'urticaire superficielle. Son installation est brutale et sa disparition est rapide. Les papules et/ou angiœdème ne restent que quelques heures à quelques jours, moins de 6 semaines. Il s'agit souvent d'un évènement unique.
- L'urticaire chronique : on parle d'urticaire profonde ou d'angiœdème. Les papules et/ou angiœdème persistent au-delà de 6 semaines.

Ces lésions peuvent s'accompagner d'un angiœdème (œdème de Quincke), qui touche le visage, les mains, les pieds, les organes génitaux ou les muqueuses (langue, lèvre, pharynx, luvette). Ces lésions prenant un aspect différent, boursoufflées ou œdémateuses et les rougeurs sont estompées. (68) (69) (71)



Figure 18: Lésions cutanées provoquées par une urticaire (72) (73)

B. L'eczéma de contact ou dermatite de contact : allergie retardée

A la phase aiguë, l'eczéma de contact se manifeste par l'apparition de plaques rouges et sèches à bords irréguliers. Ces lésions provoquent de fortes démangeaisons (prurit). Il peut apparaître sur ses plaques des vésicules remplies de liquide clair qui se rompent et suintent sous l'effet du grattage lié aux fortes démangeaisons. Puis vient la formation de croûtes qui en tombant laissent une peau normale sans cicatrice.

Ces lésions apparaissent au niveau de la peau qui est entrée en contact avec l'allergène, puis s'étendent du point de contact vers d'autres zones, parfois jusqu'à recouvrir tout le corps.

Lorsque l'eczéma se trouve au niveau des paupières, du visage ou des organes génitaux, les lésions peuvent être accompagnées d'un œdème avec gonflement et rougeur.

Au niveau des paumes des mains ou des pieds, la peau étant plus épaisse, les vésicules se percent plus difficilement et le prurit est plus intense.



Figure 19: Lésions d'un eczéma de contact aiguë avec plaques rouges et sèches (74)

Si la peau reste en contact avec cet allergène, l'eczéma de contact va devenir chronique, les lésions vont s'épaissir, la peau va se fendiller, se quadriller et devenir plus foncée jusqu'à se craqueler au niveau des pieds et des mains.





Figure 20: Lésions d'un eczéma de contact chronique avec une peau épaisse et craquelée (74)

Une fois l'allergène identifié, les lésions évoluent vers la guérison en 10 à 15 jours, dans le cas contraire l'allergie évolue vers la chronicité et la peau s'épaissit. On peut même voir des complications avec surinfection bactérienne avec le grattage (impétigo). (75) (76)

Il est important de ne pas confondre l'eczéma de contact allergique de l'eczéma de contact irritatif. L'eczéma de contact allergique affecte une personne en particulier durant toute sa vie et ne dépend pas de la quantité d'allergènes pour se manifester. Les lésions apparaissent dans les 24 à 48h après contact et la démangeaison est intense. Alors que l'eczéma de contact irritatif affecte tout le monde et met en cause des substances caustiques. Il est dose dépendant donc plus on est en contact plus l'irritation est importante. Les lésions apparaissent dans l'heure qui suit et sont ressenties comme une brûlure. (77)

Tableau 5: Différences entre eczéma de contact et les dermites irritatives (70) (78)

Critères	Eczéma de contact	Dermite irritative
Epidémiologie	Atteint seulement quelques personnes qui sont en contact	Atteint la majorité des sujets qui sont en contact
Délais d'apparition après contact avec l'allergène	Variable après le premier contact 24 à 48h après un 2 nd contact	Dans les heures qui suivent
Localisation	Lésions débordant la zone de contact, bords émiettés	Lésion limitée à la zone de contact, bords nets

Tableau 5 : suite

Clinique	Œdème, érythème, vésicules, suintement, squames	Lésions érythémateuses sèches
Démangeaison	+++	+/-, brûlure
Douleur	-	Sensation de brûlure
Tests épicutanés	Positifs, lésion d'eczéma	Négatifs ou lésion irritative
Mécanisme	Immunologique	Toxique direct (caustique)

C. L'œdème de Quincke ou angioœdème : rare

L'œdème de Quincke touche principalement les parties molles, se traduit au niveau de la tête et du cou (paupière 69%, lèvres 65%, langue, pharynx) par un gonflement rapide (en moins de 2h) des couches profondes de la peau et des muqueuses lié à une réaction inflammatoire ou allergique. Il correspond en réalité à une urticaire profonde. Il s'accompagne de difficultés respiratoires, rougeurs, malaises ou symptômes digestifs. Il peut aussi toucher le larynx, les mains, les pieds, les organes génitaux externes et le tube digestif. Si l'œdème touche le larynx il se révèle grave car il y a un risque d'asphyxie lorsque l'œdème se développe au niveau de la glotte, avec mise en jeu du pronostic vital.

L'œdème de Quincke peut s'accompagner d'autres réactions allergiques comme de l'asthme. Il apparaît brusquement et ne dure habituellement que quelques heures, rarement plus de 24h. Lors d'un nouveau contact avec le même allergène, la réaction apparaît plus rapidement et de manière beaucoup plus intense avec un risque de choc anaphylactique caractérisé par des symptômes cutanés (démangeaisons, urticaire, gonflement du visage...), digestifs (nausées, vomissements...), respiratoires (difficultés respiratoires, asthme...), voix roque. C'est une urgence médicale. (79) (80) (71)



Figure 21: Gonflement d'une bouche, des yeux provoqué par un œdème de Quincke (81) (82)

D. Les allergènes

Un allergène est une substance qui favorise ou déclenche une allergie, un ensemble de réactions du système immunitaire de l'organisme chez un sujet préalablement sensibilisé à la suite d'un contact, d'une ingestion ou d'une inhalation. (83)

Il est difficile de déterminer l'allergène mis en cause, car pour l'identifier il faut dresser la liste de tous les produits entrés en contact avec la peau dans les deux jours qui ont précédé la poussée : parfums, produits d'entretien / professionnels, cosmétiques...

Chez une minorité de personnes atteintes d'urticaire on peut voir une réaction allergique claire.

- Les principaux allergènes mis en cause dans l'urticaire sont :

Les aliments :

Ils sont le plus souvent non allergiques, causés par une trop grande absorption d'aliments contenant des amines biogènes (famille de molécules appartenant à l'histamine) ou d'aliments histamino-libérateurs capables d'activer les mastocytes.

Les aliments le plus souvent retrouvés dans les formes allergiques sont: les œufs, le lait de vache, les noix (et arachides), poissons et fruits de mer, les fruits (fraises, tomates...) et fruits exotiques.

Les médicaments :

Ils sont presque tous susceptibles d'être à l'origine d'une crise d'urticaire, mais les plus courants sont : l'acide acétylsalicylique (AAS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) comme le ramipril ou l'énalapril, les antibiotiques comme la pénicilline, l'iodure, les anesthésiques comme la lidocaïne, la codéine...

La pénicilline et l'aspirine représentent 15 à 20% des cas d'urticaire aiguë. Les urticaires allergiques sont rares et représentent moins de 5% des cas et se développent dans les minutes qui suivent la prise du médicament. Alors que les urticaires médicamenteuses non allergiques représentent la majeure partie et représentent 95% des cas. En cas d'allergie avérée, le médicament sera contre-indiqué en raison d'un fort risque de choc anaphylactique. Dans le second cas, le médicament pourra être repris ultérieurement sous couvert d'une prémédication par antihistaminique.

Lorsque l'on souffre d'urticaire alimentaire ou médicamenteuse, l'aliment ou le médicament ne constituent pas toujours la cause directe du problème. Souvent la réaction est due à la présence de conservateurs ou d'additifs dans ces produits : exemple la tartrazine (E102) colorant fréquemment utilisé dans les aliments et les comprimés, des conservateurs comme les salicylates, des contaminants (métaux).

Les produits cosmétiques :

Savons, parfums, lotions, teintures capillaires, déodorants, parfums (produit de toilette, savon, produits ménagés parfumés), lotion hydratante ou après rasage, écran solaire, dissolvant, maquillage...

Souvent les réactions apparaissent à la suite d'un changement de produits. (84) (85)

Les médicaments à application cutanée (topique) ou produits de soins :

Antiseptique (thimérosal), anesthésique (benzocaïne), antibiotique (néomycine), pansements adhésifs... (86)

- D'autres milliers de substances peuvent provoquer une dermatite de contact allergique. Les principaux allergènes alors mis en causes sont :

Les produits chimiques :

Utilisés dans la fabrication de vêtements ou de chaussures tels que les agents tannants dans le cuir, les teintures, agents accélérant du caoutchouc, les antioxydants dans les gants et les chaussures, sous-vêtements... sans oublier les accessoires en nickel.

Près de 10% des femmes sont allergiques au nickel, constituant des bijoux fantaisies, boucles de ceinture ou bouton de pantalon.

Les substances professionnelles :

Les pesticides, les gants en caoutchouc, les plantes dans le cas des horticulteurs, les colorants, les parfums... dans le cas des coiffeurs, le ciment, les colles, résines, vernis, bois... dans le cas du bâtiment. (87)

- Les principaux allergènes mis en cause dans la survenue de l'œdème de Quincke sont les aliments, les médicaments et le venin d'hyménoptères qui représentent le trio de tête :

Les aliments :

Ils représentent 40 à 60% des cas voire 90% des cas chez les enfants. Les plus fréquents sont l'arachide ou autres noix (40% des anaphylaxies alimentaires), les protéines d'œuf et de lait de vache (10%), fruits exotiques (10%), fruits de mer, poissons, chocolat... (88)

Les médicaments :

Les médicaments représentent 15 à 20% des chocs anaphylactiques. Le principal médicament mis en cause est la pénicilline (l'amoxicilline représente à elle seule 30% des anaphylaxies), mais on trouve aussi l'aspirine, les anti-inflammatoires et les anesthésiques. (88)

Les piqûres d'insectes :

Elles représentent 15 à 20% des chocs anaphylactiques. On retrouve les piqûres d'abeilles, de guêpes et de frelons, mais aussi de fourmis. (79) (88)

Le latex :

C'est la 2^{ème} cause d'anaphylaxie péri-opératoire après les curares. Le latex sous toutes ces formes que ce soit des gants, des préservatifs, ou des ballons. (88)

VIII. Diagnostic

A. L'urticaire

Le diagnostic repose sur l'interrogatoire, et principalement sur la clinique.

1. Interrogatoire

L'interrogatoire va permettre d'orienter le diagnostic vers un urticaire allergique ou non grâce aux circonstances d'apparition et la chronologie des évènements. Dans l'urticaire aiguë allergique, il faut remonter dans les quelques heures qui précèdent l'apparition des lésions, de plus l'évolution est rapide et ne dure pas plus de 24h.

2. Diagnostic positif reposant sur la clinique essentiellement

a) Urticaire superficielle

Quel que soit le type de lésions, elles sont prurigineuses, fugaces, durant de quelques minutes à quelques heures, et migratrices. L'urticaire superficielle est isolée dans la moitié des cas et associée à des angiœdèmes dans 40%. (78)

b) Urticaire profonde ou angiœdème

Dans 10% des cas il n'y a que des angiœdèmes. L'angiœdème est mal limité, n'est pas érythémateux ni prurigineux, mais provoque une sensation de tension douloureuse. Lorsqu'il touche la sphère orolaryngée, il conditionne le pronostic. Une dysphonie et un trouble de la déglutition sont signes d'asphyxie. (89)

3. Bilan allergologique

Le bilan allergologique est indispensable en cas d'urticaire aiguë s'il existe une suspicion d'allergie, alors que dans l'urticaire chronique il est inutile car il ne s'agit pas d'une maladie allergique. Les tests cutanés doivent être réalisés à distance de la réaction supposée allergique, 4 à 6 semaines après et la prise d'antihistaminiques doit être arrêtée 3 à 15 jours avant. Ils permettent de confirmer le diagnostic d'allergies aux allergènes fait par l'interrogatoire.

- Les prick-tests : ils consistent à déposer une gouttelette de solution contenant l'allergène sur l'avant-bras, puis on pique avec une lancette à travers cette gouttelette pour faire pénétrer l'allergène dans la peau. Les résultats sont comparés à ceux obtenus avec deux solutions témoins, un négatif (sérum physiologique) et un positif (histamine à 10 mg / ml). (90)

Quelques exemples d'allergènes testés : médicament injectable, solution commerciale d'hyménoptères ou de latex... (91)



Figure 22: Etapes de la réalisation d'un prick-test (92)

- Les tests intradermiques (IDR) : Ils sont réservés à l'exploration des médicaments existant sous forme injectable (voie systémique). (90) Ils consistent à injecter sur l'avant-bras 0,02 à 0,03 ml d'une solution contenant l'allergène, reconstituée et diluée dans du sérum physiologique. Parallèlement on réalise un test témoin (négatif) et un test témoin positif (chlorhydrate d'histamine) pour vérifier la validité du test. (91)

Dès lors que la réponse est positive, les tests sont arrêtés. Après 20 à 30 minutes la lecture de ces deux tests est faite. Elle s'effectue par la mesure du diamètre de la papule et du diamètre de l'érythème. Ils sont considérés comme positifs lorsque la papule mesurée a un diamètre \geq à celle obtenue avec le témoin négatif plus 3 mm ou mesure la moitié de celle obtenue avec le témoin positif.

Ces tests doivent être réalisés proches d'un service de réanimation car un risque de choc anaphylactique est possible.

Les tests cutanés plus l'interrogatoire permettent le plus souvent de diagnostiquer l'urticaire allergique. (91) (90)

Ces tests peuvent être complétés par un dosage sanguin d'anticorps IgE spécifique de l'allergène.

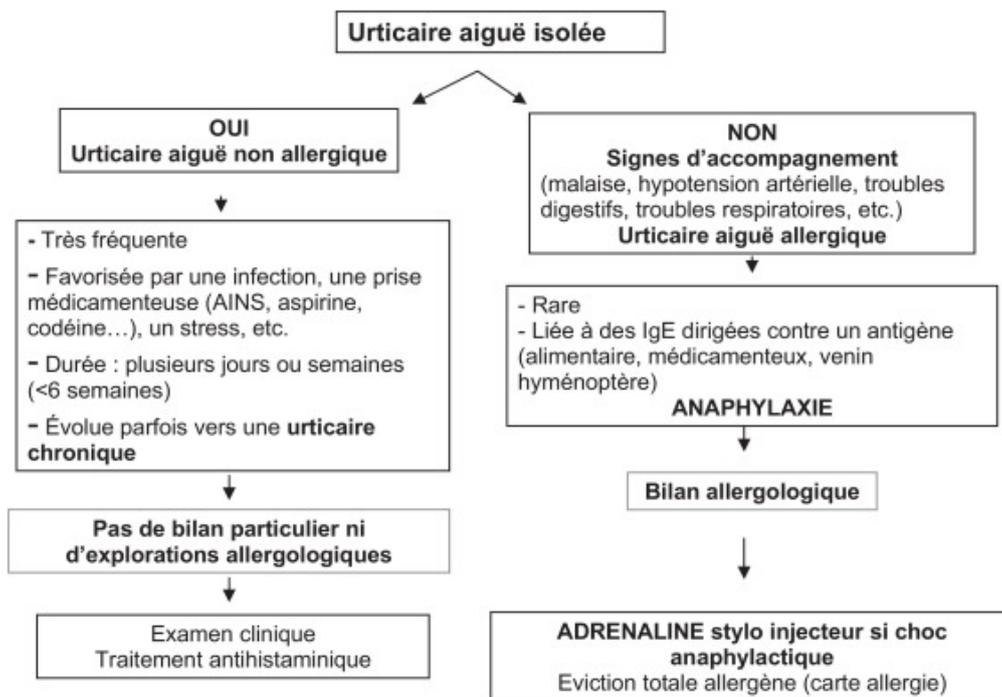


Figure 23: Diagnostic et thérapeutique face à une urticaire aiguë (91)

B. L'eczéma de contact ou dermatite de contact

1. Interrogatoire

Dans un premier temps il est très important d'interroger la personne sur ces antécédents, sa profession et les produits qu'elle est susceptible d'utiliser et son mode de vie, les produits cosmétiques ou domestiques qu'elle utilise au quotidien. De même ses activités et ses loisirs. Parfois il faut revenir 24h à quelques jours avant le début des symptômes pour en trouver la cause. Toutes ces questions ont pour but de suspecter ou de trouver le ou les allergènes responsables de cet eczéma et d'orienter les tests épicutanés.

Il faut retrouver la chronologie de l'apparition des symptômes de même que la chronologie des récurrences si elles sont présentes. Il peut y avoir une amélioration ou une aggravation des lésions le week-end, pendant les vacances, ou lors d'un arrêt de travail. (70) (78)

2. Diagnostic positif et topographie des lésions

Dans un deuxième temps le diagnostic repose sur l'examen clinique. On retrouve dans l'eczéma aigu quatre stades de lésions prurigineuses :

- Stade érythémateux : placard érythémateux, œdémateux ;
- Stade vésiculeux : vésicules remplies de liquide clair ;

- Stade suintant : rupture des vésicules après grattage ou spontanément ;
- Stade crouteux ou desquamation : cette phase est suivie d'une guérison sans cicatrices.

Dans le stade chronique le grattage entraîne un épaissement de la peau qui devient quadrillée et pigmentée. Au niveau des pieds et des mains on retrouve une hyperkératose et des fissures. (78)

La topographie peut aussi aider au diagnostic car leur localisation a une valeur d'orientation.

Tableau 6: Approche de l'eczéma en fonction de sa topographie (44) (70)

Localisation de l'eczéma	Allergènes en cause	Voie de contact
Paupières	Cosmétique : Mascara, démaquillant, collyres, ombre à paupière Vernis à ongle	Allergène de contact Allergène manuporté
Cou	Vernis à ongle Parfum Nickel	Allergène manuporté Allergène aéroporté Allergène de contact
Oreille, nombril, poignet	Nickel	Allergène de contact
Mains	Gants en latex, résine d'époxy	Allergène professionnel ++ de contact
Pulpite	Ail, Acrylate	Allergène de contact
Jambes	Vêtements	Allergène de contact
Péri-anal et génital	Médicaments topiques : anesthésiques locaux, corticostéroïdes Papier toilette : conservateur, parfum	Allergène de contact
Fesses	Médicaments Change du bébé	Allergène par voie orale Allergène de contact
Pieds	Chaussures : colle, colorants, additif du caoutchouc, cuir	Allergène de contact
Plis	Vêtements : colorants, apprêts	Allergène de contact

3. Tests allergologiques : Tests épicutanés ou patch-tests

Ces tests sont indispensables pour confirmer le ou les allergènes en cause. Ils sont orientés par l'interrogatoire et l'examen clinique. Ils doivent être réalisés à distance des poussées d'eczéma (environ 1 mois) et, après arrêt des traitements dermocorticoïdes et antihistaminiques quelques jours avant. (78)

Ces tests ont pour principe la réexposition de la peau à la ou aux molécules que l'on suspecte être en cause dans l'eczéma de contact.

Cette technique consiste à appliquer sous occlusion à l'aide d'une petite pastille de 5-7 mm de diamètre sur le dos du patient de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le patch doit être non irritant et être assez adhésif pour tenir 48h. Les pastilles sont maintenues entre elles par un adhésif non allergique sous la forme d'une bande de test. (93)

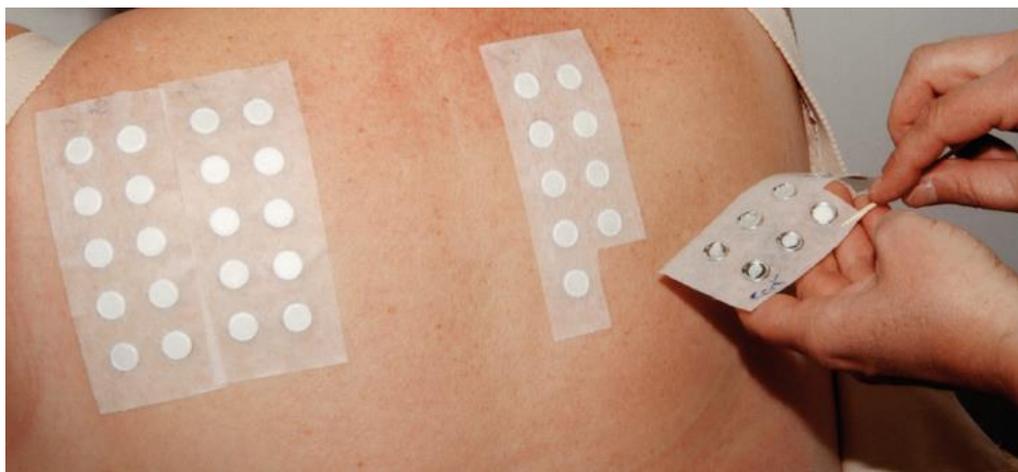


Figure 24: Réalisation d'un test épicutané (patch-test) (94)

Lorsque l'on retire le patch, les pastilles doivent être identifiées par un quadrillage et un marquage au stylo résistant à l'eau pour la phase de lecture. La première lecture a lieu à 48h, 30 min après avoir enlevé le patch, puis une seconde lecture dans les 72h à 96h et parfois une troisième lecture 7 jours après. (93)



Figure 25: Première lecture des résultats après retrait d'un patch-test (95)

L'interprétation des résultats peut être multiple :

- La réaction est négative (-): peau normale
- La réaction est positive : présence d'eczéma

L'échelle d'évaluation des tests épicutanés positifs a été codifiée selon les critères proposés par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICRG) (93)

Tableau 7: Critères de lecture selon l'ICRG (44) (70) (90)

-	Test négatif
+ ?	Réaction douteuse : érythème discret
+	Réaction légère : non vésiculeuse, érythème, œdème, infiltration légère
++	Réaction forte : vésiculeuse, érythème, œdème, infiltration
+++	Réaction très forte : bulleuse, érythème, œdème, infiltration
IR	Test irritatif
NT	Non testé

Tous les allergènes ne peuvent être testés, l'interrogatoire permet donc une première orientation. En pratique courante pour un test allergologique, on réalise les tests avec :

- La batterie standard Européenne : Elle comprend 30 allergènes les plus souvent en cause dans le déclenchement d'allergie de contact, ou alors difficilement trouvables lors de l'interrogatoire. Les allergènes sont dilués dans un excipient inerte (eau ou vaseline) et à concentration normalement non réactive chez le sujet non allergique.

D'autres tests spécialisés existent et sont onéreux et sont réservés aux centres hospitaliers spécialisés. (93) (90)

Tableau 8: Les 30 allergènes de la batterie standard Européenne et les principales sources d'exposition (93) (96)

Allergènes	Concentration	Sources (non exhaustive)
Bichromate de potassium	0,5% (vaseline)	Ciments, colorants, caoutchouc, cuir, peintures et vernis, pigments des ombres à paupières
P-phénylenediamine (PPD)	1% (vaseline)	Tatouage noir au henné, encre de photocopie, colorants des caoutchoucs, peinture
Thiuram mix	1% (vaseline)	Additif dans la vulcanisation du caoutchouc (industrie automobile et navale, cathéters, stéthoscopes)
Néomycine sulfate	20% (vaseline)	Topiques médicamenteux (crèmes, pommades, collyres, compresses imprégnées, capsules vaginales)
Chlorure de cobalt	1% (vaseline)	Ciments, pigments bleus, prothèse orthopédique
Benzocaïne	10% (vaseline)	Anesthésiques locaux (pastilles, sirops, crèmes)
Sulfate de nickel	5% (vaseline)	Bijoux fantaisies, ombres à paupières, colorants de textiles et chaussures
2-hydroxyéthyl méthacrylate	2% (vaseline)	Produits dentaires, ongles artificiels et colles
Colophane	20% (vaseline)	Sparadraps, colles, cosmétiques, chewing-gum, cires, vernis, laques
Paraben mix (méthyl éthyl, propyl, butyl-hydroxybenzoate)	16% (vaseline)	Crèmes, produits cosmétiques, produits pharmaceutiques (gouttes, ovules suppositoires)
N-isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine (IPPD)	0,1% (vaseline)	Additifs lors de la vulcanisation du caoutchouc

Tableau 8 : suite

Alcool de laine (lanoline)	30% (vaseline)	Cosmétiques, traitements topiques, cires, produits insecticides, détergents
Mercapto mix	2% (vaseline)	Additifs lors de la vulcanisation du caoutchouc
Résine époxy	1% (vaseline)	Matières plastiques, colles, adhésifs, peintures, vernis
Baume de Pérou (Myroxylon pereirae)	25% (vaseline)	Tabac, produits pharmaceutiques (suppositoire, tulle gras), cosmétiques (dentifrice, parfum)
Résine paratertiaire butylphénol formaldéhyde	1% (vaseline)	Colles type néoprène pour le cuir, colle à tapisser
2-Mercaptobenzothiazole	2% (vaseline)	Additifs lors de la vulcanisation du caoutchouc
Formaldéhyde	2% (eau)	Colles et adhésifs, produits cosmétiques et ménagers détergents, conservateurs alimentaires
Fragrance mix I	8% (vaseline)	Détergents, parfums, nettoyant pour lentilles
Lactone mix	0,1% (vaseline)	Industrie du bois, manipulation d'Astéracées (endive, laitue, artichaut)
Quaternium 15	1% (vaseline)	Désinfectant des lentilles, bactéricide et fongicide (shampoings, latex, vernis)
Propolis	0,2% (vaseline)	
Méthylisothiazolinone + Méthylchloroisothiazolinone	0,02% (eau)	Cosmétiques, lingettes, liquide de refroidissement, adhésifs

Tableau 8 : suite

Budésonide	0,01% (vaseline)	Marqueur des corticoïdes des groupes B et D2
Tixocortol-21-Pivalate	0,1% (vaseline)	Marqueur des corticoïdes du groupe A
Méthyl dibromo glutaronitrile	0,5% (vaseline)	Adhésifs, peintures, huiles en ferronnerie, émulsion latex et peinture
Fragrance mix II	14% (vaseline)	Produits parfumés
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexane carboxaldéhyde	5% (vaseline)	Produits parfumés
Méthylisothiazolinone	0,2% ou 0,05% (eau)	Cosmétique, lingettes, peintures
Textile dye mix	6,6% (vaseline)	Colorants textiles

D'autres allergènes peuvent être testés soit en systématique soit selon l'historique clinique du patient :

- Les batteries additionnelles spécialisées : permettent de proposer un bilan adapté aux expositions chimiques auxquelles est confronté le patient professionnellement en plus de l'interrogatoire et de la clinique (batterie de coiffure, boulanger...), ou pour affiner l'identification d'un allergène testé en mélange (mercapto mix, fragrance mix...). (93) (90)
- Les produits que le patient utilise : c'est important de tester les produits qu'utilise le patient car souvent ce sont les seuls qui donnent un résultat positif. Les produits sont testés tels quels médicaments topiques, cosmétiques... Lorsque le résultat est positif, il faut tester les différents constituants (excipients, conservateurs...) séparément. Il est aussi possible de tester les plantes, les fruits et les légumes... (93)

4. Autres tests

- Test ouvert : il consiste à appliquer sur l'avant-bras l'allergène suspecté sans occlusion (pour éviter une nécrose si le produit testé est caustique). La lecture se fait 20 à 30 min après pour mettre en évidence une réaction immédiate caractérisée par un œdème, érythème et prurit. Les substances utilisées peuvent être les parfums et eaux de toilettes, baume du Pérou... (93) (97)

- Test semi-ouvert : sont souvent testés les produits apportés par le patient (parfums, shampoings, gels douches, teintures) sur la peau de l'avant-bras sous un sparadrap non occlusif. Sont testés les produits dont la composition chimique n'est pas connue (93) (97)

- Tests épicutanés à application répétée : Il consiste à appliquer le produit suspecté deux fois par jour pendant 7 jours sur une surface de 25 cm² de l'avant-bras sans occlusion. Les applications sont arrêtées en cas de positivité du test. Le test peut aller jusqu'à 14 jours si l'on observe une négativité au 7^{ème} jour. (44) (97)

C. L'œdème de Quincke

1. Interrogatoire

Afin de déterminer la cause de l'angioœdème il est important d'interroger le patient sur les symptômes observés (présence d'urticaire ou non, aspect de l'œdème), la durée des symptômes et la localisation de l'œdème, les symptômes qui sont associés (asthme, douleurs abdominales...), le délai d'apparition entre l'évènement déclencheur ou l'élément déclencheur (insecte, aliment, médicament...) et l'œdème. (98)

2. Diagnostic positif reposant sur la clinique

Il existe une échelle de gravité pour quantifier la sévérité de la réaction anaphylactique.

Tableau 9: Grade de sévérité clinique des réactions d'hypersensibilité immédiate d'après Ring et Messmer (99)

Grades	Symptômes
Grade I	Signes cutanéomuqueux isolés
Grade II	Atteinte multiviscérale modérée
Grade III	Atteinte mono- ou multiviscérale sévère menaçant la vie et imposant un traitement spécifique
Grade IV	Arrêt cardiaque

L'origine de l'œdème de Quincke est le plus souvent évidente, les tests de diagnostic sont donc rarement nécessaires.

Si l'origine est allergique, que la réaction soit grave ou non, un bilan allergologique peut être proposé au patient. Si aucune cause n'est mise en évidence, un dépistage génétique est proposé pour rechercher un angioœdème héréditaire ou acquis.

IX. Traitements

Le pharmacien joue un rôle important dans la délivrance des médicaments puisque c'est notre cœur de métier. Il est important lors de la délivrance, d'expliquer le mode d'action, la posologie journalière en portant une attention particulière à l'observance. En effet la prise régulière permet un meilleur contrôle de la maladie.

A. L'urticaire

1. Urticaire aiguë

a) Traitement de la poussée sans signe de gravité

En première intention on utilisera des antihistaminiques de 1^{ère} génération (anti-H1) en mono ou en bithérapie si échec. La posologie sera de 1/j pendant une à deux semaines.

Si la poussée est sévère, le traitement antihistaminique peut être administré par voie IV (Polaramine® 4 à 6 injections par jour puis en dose décroissante progressive).

Les anti-H1 entraînent des effets indésirables anticholinergiques et sédatifs, on prescrit maintenant des antihistaminiques de 2^{ème} génération (anti-H2), qui sont plus sélectifs et spécifiques donc moins susceptibles de provoquer ce type d'effets.

Tableau 10: Les antihistaminiques de 1ère génération (70)

Princeps	DCI	Posologie
POLARAMINE® cp 2 mg, sirop, injectable amp 5 mg	Dexchlorphéniramine	A : 1 à 4 cp/j E : 6 à 8 c.à.c/j
PRIMALAN® cp 5 mg et 10 mg, sirop	Méquitazine	A : 2 cp/j ou 1cp/j E : 0,25 mg/kg/j sirop
ATARAX® cp 25 mg, sirop	Hydroxyzine	A : 30 à 100 mg/j E : 1mg/kg/j
PERIACTINE® cp 4 mg	Cyproheptadine	A : 4 à 20 mg/j E : < 12 mg/j

En cas de non-réponse aux antihistaminiques au bout de 2 à 3 jours, un traitement par corticoïdes peut être associé aux antihistaminiques à la dose de 0,5 mg/kg sur une très courte durée notamment en cas d'atteinte des muqueuses.

b) Traitement de la poussée avec signe de gravité

La prise en charge dépend de la gravité des manifestations. Le patient doit être allongé et le SAMU doit être appelé. En première intention le traitement repose sur une injection en IM d'adrénaline, 0,3 mg renouvelable toutes les 5 minutes au bolus de 0,1 mg. En fonction des symptômes peuvent être aussi associés : l'oxygénothérapie, le remplissage vasculaire, les bronchodilatateurs et les anti-H1. Le médecin doit alors prescrire au patient une trousse contenant de l'adrénaline auto-injectable, avec éducation du patient et de l'entourage pour son utilisation. (44)

2. Urticaire chronique

a) Traitement de 1^{ère} intention

Il est important d'informer le patient sur les mécanismes de sa pathologie, son évolution et ces traitements. Pour cela il convient de lui proposer des séances d'éducation thérapeutique. Il est aussi important de prendre en compte le retentissement psychologique de l'urticaire sur le patient car cela peut être une pathologie chronique qui affecte un organe visible et privilégié de la vie sociale. (44)

En première intention on utilisera des antihistaminiques de 2^{ème} génération pendant 4 à 6 semaines à 1 à 2 cp/j. Ils seront efficaces sur la congestion et le prurit.

Tableau 11: Les antihistaminiques de 2^{ème} génération (70)

Princeps	DCI	Posologie
VIRLIX® cp 10 mg, gouttes XYZALL® cp Zyrtec® cp, suspension buvable	Cétirizine	A et E > 6 ans : 1/j E de 2 à 6 ans : 5 mg/j
AERIUS® cp 5 mg	Désloratadine	A et E > 12 ans : 1/j E > 6 ans : 5 ml/j E > 2 ans : 2,5 ml/j
KESTIN® cp 10 mg	Ebastine	A et E > 12 ans : 1 à 2/j
CLARYTINE® cp 10 mg, sirop	Loratadine	A et E > 12 ans : 1/j E de 2 à 12 ans : 5 mg/j
TELFAST® cp 120 et 180 mg	Fexofénadine	A et E > 12 ans : 1/j
MIZOLLEN® cp 10 mg	Mizolastine	A et E > 12 ans : 1/j
TINSET® cp 30 mg, suspension buvable	Oxatomide	A : 2 cp/j E > 20 kg : 2-3 mg/kg/j
ZADITEN® gé1, cp LP 2 mg, sirop	Kétotifène	A : 1 gé1 x 2/j puis 2 gé1 x 2 x/j ou 1 cp LP/j E : 1 mg x 2/j

Si l'urticaire a disparu, le traitement sera poursuivi pendant encore 3 à 6 mois à la dose minimale efficace. Effectivement l'arrêt doit être progressif pour éviter une rechute.

b) Urticaire résistante : traitement de 2^{ème} intention

L'urticaire résistant se définit comme la persistance du prurit ou l'apparition de nouvelles poussées sous un traitement bien conduit pendant 4 à 8 semaines. Dans ce cas-là, vérifier l'observance et l'absence de facteur favorisant les poussées.

Si l'interrogatoire, l'examen clinique et le bilan réalisé, NFS, CRP, TSH (numération de la formule sanguine, taux de protéine C-réactive et dosage de la thyrotropine) ne mettent toujours pas en évidence la cause précise, le médecin peut :

- Opter pour une association d'antihistaminiques différents, 2 antihistaminiques de 2^{ème} génération ou un antihistaminique de 2^{ème} génération le matin et de 1^{ère} génération le soir (car effet sédatif).
- Opter pour un changement de molécules (antihistaminique de 2^{ème} génération), ou augmenter la posologie (le seul qui est l'AMM à 2cp/j est l'Ebastine).

Le médecin réévalue le traitement après 4 à 8 semaines.

En cas de nouvel échec, le médecin fait au cas par cas :

- Opter pour une association d'anti-H1 et d'anti-H2
- L'utilisation d'antidégranulant : le kétotifène
- L'utilisation d'antileucotriène (Montelukast®)

Dans l'urticaire persistant la corticothérapie n'a pas d'indication. (100) (70)

B. L'eczéma

1. Traitement de l'eczéma aigu

Le stade suintant de l'eczéma nécessite la prescription de solutions apaisantes et asséchantes :

- Pulvérisations répétées d'eau thermale,
- Bain ou compresses humides de sérum physiologique ou d'eau de Dalibour. L'eau boriquée peut parfois être utilisée,
- L'utilisation du nitrate d'argent 0,5% en solution aqueuse peut être utilisée pour assécher les lésions très suintantes.

L'utilisation de dermocorticoïde est rapidement possible dès lors que l'eczéma s'assèche un peu. Il est préférable d'utiliser des excipients non occlusifs tels que les crèmes, gels ou lotions.

Selon l'intensité des lésions, on utilisera un corticoïde faible (classe I), modérée (classe II), fort (classe III) ou très fort (classe IV). On commence souvent par la classe III même sur le visage pendant une courte période avec un relais par un classe II. Une seule application par jour est souvent suffisante jusqu'à disparition des lésions, en général en 1 à 2 semaines. Si l'amélioration est rapide, un arrêt brutal est possible dans le cas contraire un sevrage progressif sera proposé en alternance avec des crèmes émollientes.

L'utilisation de corticoïdes systémiques n'est pas nécessaire sauf dans les formes sévères ou l'utilisation de topiques est difficile. La dose orale moyenne est de 20 mg de prednisolone ou d'un autre corticostéroïde à doses équivalentes.

Les antihistaminiques généraux ou locaux sont inefficaces sur le prurit de l'eczéma. (44) (93)

Tableau 12: Corticoïdes locaux non associés (93)

Nom commercial	DCI	Formes galéniques	Classe
CALMICORT®	Hydrocortisone	Crème 0,5%	faible
CORTAPAISYL®	Hydrocortisone acétate	Crème	faible
CORTISEDERMYL®	Hydrocortisone acétate	Crème	faible
DERMOFENAC démangeaison®	Hydrocortisone acétate	Crème	faible
LOCAPRED®	Désonide	Crème 0,1%	modéré
TRIDESONIT®	Désonide	Crème 0,05%	modéré
BETESIL®	Bétaméthasone	Emplâtre médicamenteux	forte
BETNEVAL®	Bétaméthasone	Crème 0,1% Pommade 0,1% Lotion 0,1%	forte
DIPROSONE®	Bétaméthasone dipropionate	Crème Pommade Lotion	forte
EFFICORT®	Hydrocortisone acéponate	Crème hydrophile 0,127% Crème lipophile 0,127%	forte

Tableau 12 : suite

EPITOPIC®	Difluprednate	Crème 0,05%	forte
FLIXOVATE®	Fluticasone propionate	Crème 0,05% Pommade 0,005%	forte
LOCATOP®	Désonide	Crème 0,1%	forte
LOCOÏD®	Hydrocortisone 17- butyrate micronisée	Crème 0,1% Crème épaisse 0,1% Emulsion fluide 0,1% Lotion 0,1% Pommade 0,1%	forte
NERISONE®	Difflocortolone valérate	Crème 0,1% Pommade 0,1% Pommade anhydre 0,1% (gras)	forte
CLARELUX®	Clobétasol	Crème	très forte
CLOBEX®	Clobétasol	Shampooing	très forte
DERMOVAL®	Clobétasol propionate	Crème 0,05% Gel 0,05%	très forte
DIPROLENE®	Bétaméthasone	Crème Pommade	très forte

2. Traitement de l'eczéma chronique

Lorsque l'allergène n'a pu être identifié ou si l'éviction n'a pas été possible, l'eczéma peut devenir chronique. Il pourra être proposé :

- Des dermocorticoïdes : de préférence sous forme de pommades ou des crèmes lipophiles. L'utilisation au long cours nécessite une surveillance étroite de l'apparition des effets indésirables.
- Des émoullients : dans la journée on préférera utiliser des produits non gras (émulsions huile dans eau) et le soir des produits gras (émulsions eau dans l'huile), éventuellement sous occlusion pour diminuer l'épaisseur de la couche cornée. (93)

C. L'œdème de Quincke

Dans les formes aiguës, en première intention on utilisera :

- Les anti-H1++ : Il faudra plusieurs jours de traitement pour éviter une récurrence précoce (voir tableau 10)
- Une corticothérapie générale : En cas d'atteinte des muqueuses et sous surveillance médicale. Ils ont une action retardée. Il faudra poursuivre quelques jours l'association de la corticothérapie avec les anti-H1. (70)
- Adrénaline ou hospitalisation sous surveillance : Le traitement de l'œdème de Quincke est un traitement curatif d'urgence conduisant à l'administration en urgence d'adrénaline. Son utilisation se justifie par la gravité de l'œdème de Quincke qui engage le pronostic vital.

La survie du patient dépend de la rapidité d'administration de l'adrénaline. Ce médicament est le médicament de premier choix dans le traitement de l'anaphylaxie. C'est une administration intramusculaire sur la face antérolatérale externe de la cuisse ou la région deltoïdienne. Le patient est muni d'un stylo-injecteur d'adrénaline Anapen®, EpiPen® qu'il doit avoir en permanence sur lui.



X. Autres alternatives aux traitements médicamenteux

De plus en plus, les patients viennent demander des conseils auprès de leur pharmacien en première intention, avant d'aller voir le médecin. Il incombe au pharmacien de conseiller au mieux le patient en lui apportant des solutions rapides et efficaces pour le soulager et répondre à sa demande et, le cas échéant, de le rediriger vers son médecin. Les personnes se

tourment de plus en plus vers la médecine alternative, les produits de parapharmacie, la phytothérapie et l'homéopathie.

A. L'urticaire

1. Les produits de parapharmacie

Ces produits sont conçus pour apporter un soulagement rapide aux symptômes de l'urticaire, assainir et apaiser la peau.

Tableau 13: Liste non exhaustive des produits de parapharmacie pour soulager superficiellement les symptômes de l'urticaire (101)

Produits	Propriétés	Posologie
<p>Serozinc ROCHE-POSAY®</p> 	<p>Le zinc assainit et apaise immédiatement les irritations superficielles de la peau</p> <p>Nettoie la peau des pollens aux particules irritantes</p>	<p>Appliquer autant de fois que nécessaire</p>
<p>Atoderm SOS BIODERMA®</p> 	<p>Par sa sensation de fraîcheur, elle apaise les démangeaisons et les petites irritations en 60sec et pendant 6h</p>	<p>Appliquer autant de fois que nécessaire, à 20 cm sur la peau, étaler si besoin et laisser sécher</p>

Tableau 13 : suite

<p>Centella CYTOLNAT®</p> 	<p>Cette crème dermatologique apaise les irritations, rougeurs, échauffements et répare la peau abimée, agressée</p>	<p>Appliquer autant de fois que nécessaire, de préférence en couche épaisse</p>
<p>Xéracalm AD Huile lavante AVENE®</p> 	<p>Protège la peau contre les effets desséchants de l'eau, apaise les démangeaisons</p>	<p>A chaque douche, bain ou lavage des mains</p>

2. Les plantes : phytothérapie et aromathérapie

En phytothérapie, le pharmacien peut conseiller l'utilisation locale du gel à l'aloë vera connu pour ses propriétés apaisantes et hydratantes, mais aussi l'utilisation du plantain connu pour ses propriétés calmantes surtout dans les démangeaisons cutanées.

Tableau 14: Liste non exhaustive des produits à base de plantes pour soulager les symptômes de l'urticaire

Produits	Propriétés	Posologie
<p>Aloe vera gel CHOGAN®</p>  <p>The image shows a white tube of Aloe Vera Gel with a green cap. The label features the brand name 'CHOGON' at the top, followed by 'ALOE VERA GEL 98%' and a picture of an aloe vera plant.</p>	<p>Apaisante et hydratant</p>	<p>A renouveler autant que nécessaire</p>
<p>Plantain ARKOPHARMA®</p>  <p>The image shows a box of Arkopharma Plantain gelules. The box is white with green and red accents. It features the Arkopharma logo, the word 'PLANTAIN' in red, and an image of a plantain leaf. Text on the box includes 'PROBLÈMES SAISONNIERS', 'ARKOGÉLULES', and 'FABRIQUÉ EN FRANCE'.</p>	<p>Calme les démangeaisons</p>	<p>1 gélule matin, midi et soir</p>

Tableau 15: Liste non exhaustive des huiles essentielles utilisées en aromathérapie contre l'urticaire (101) (102)

Huiles essentielles	Propriétés
<p data-bbox="384 389 576 421">Lavande aspic</p> 	<p data-bbox="906 499 1294 530">Action apaisante et antalgique</p>
<p data-bbox="379 658 587 689">Menthe poivrée</p> 	<p data-bbox="818 768 1385 799">Effet rafraichissant, soulagement instantané</p>
<p data-bbox="352 927 611 958">Camomille romaine</p> 	<p data-bbox="906 1037 1294 1068">Action apaisante et antalgique</p>
<p data-bbox="316 1252 651 1283">Géranium Rosat d’Egypte</p> 	<p data-bbox="930 1361 1270 1393">Propriété antimicrobienne</p>
<p data-bbox="376 1543 590 1574">Tanaisie Anuelle</p> 	<p data-bbox="930 1653 1270 1684">Propriété antihistaminique</p>

Il est important d’expliquer au patient comment utiliser les huiles essentielles :

- Ne pas utiliser chez la femme enceinte ou allaitante, les personnes ayant des antécédents épileptiques et les enfants de moins de 7 ans.

- Elles peuvent être utilisées en mélange pour une action synergique.
- Elles sont à diluer dans une huile végétale ou dans une préparation pour la peau afin de ne pas être irritante ou allergisante. Pour l'urticaire, l'huile végétale recommandée est celle de Calendula car elle renforce l'effet des autres huiles, calme les démangeaisons par son action apaisante.

Conseil d'utilisation : Diluer 3 gouttes de chacune de ses huiles essentielles avec une cuillère à café d'huile végétale de calendula, et appliquer localement 3 gouttes de ce mélange sur l'urticaire jusqu'à 3 fois par jour.

3. L'homéopathie

L'homéopathie peut être une bonne alternative pour les femmes enceintes ou allaitantes, ou les enfants lorsque l'utilisation de médicaments n'est pas possible ou pas conseillée.

Tableau 16: Liste non exhaustive des souches homéopathiques utilisées dans l'urticaire aiguë (103)

Souches	Propriétés	Posologies
HISTAMINUM 9CH	Permet de diminuer la réaction	3 granules toutes les 5 min, espacer dès amélioration
APIS MELLIFICA 9CH	Si l'urticaire est améliorée par le froid	3 granules toutes les 5 min, espacer dès amélioration
URTICA URENS 7CH	En cas de démangeaison intense et si l'urticaire est améliorée par le chaud	5 granules toutes les 30 min, espacer dès amélioration
ARSENICUM ALBUM 9CH	Quand les douleurs sont brûlantes et améliorées par le chaud	5 granules toutes les 4h, espacer dès amélioration
RHUS TOXICODENDRON 5CH	Si apparition de petites vésicules	3 granules 4 à 5 fois par jour

Le pharmacien doit donner des conseils sur la prise des granules homéopathiques :

- La prise doit se faire au moins 15 min avant un repas ou 1h30 après ;
- Ne pas toucher les granules, utiliser le bouchon distributeur ;
- Les granules sont à laisser fondre doucement sous la langue pour un passage systémique ;
- Prendre les granules à distance du café, tabac, menthe, alcool ;
- Pour les bébés dissoudre les granules dans un fond d'eau du biberon, mais jamais dans du lait. (104)

B. L'eczéma de contact

1. Les produits de parapharmacie

Ce que recherche le patient en première intention est de calmer les symptômes de l'eczéma, pour cela le pharmacien peut proposer une gamme de soins pour aider à calmer les démangeaisons et réduire les zones de sécheresse provoquées par l'eczéma. Il existe des formules adaptées variées (crème, baume...) et sans cortisone pour les femmes enceintes et les nourrissons.

Il est préférable de conseiller des textures légères pour le jour et des textures plus riches pour la nuit afin d'apporter un meilleur confort et une réparation optimale de la peau.

Dans un premier temps il est important de nettoyer sa peau avec un savon anti-irritation qui nettoie en douceur, puis de traiter avec une crème apaisante et réparatrice puis protéger sa peau au quotidien pour éviter les récurrences comme par l'utilisation d'une crème barrière.

Tableau 17: Liste non exhaustive des produits de parapharmacie pour soulager les symptômes de l'eczéma (105)

Produits	Propriétés	Posologie
<p data-bbox="236 389 544 423">Cytelium A-DERMA®</p> 	<p data-bbox="679 555 949 640">Apaïse et assèche les irritations cutanées</p>	<p data-bbox="1062 555 1374 640">Appliquer 2 à 3 fois par jour</p>
<p data-bbox="213 831 568 916">Huile lavante LA ROCHE-POSAY®</p> 	<p data-bbox="619 887 987 1137">Lave en douceur, apaise les démangeaisons, hydrate la peau, restaure la barrière cutanée et protège des effets asséchants du calcaire</p>	<p data-bbox="1066 999 1366 1032">Utilisation quotidienne</p>
<p data-bbox="233 1290 549 1323">Eau thermale AVÈNE®</p> 	<p data-bbox="624 1509 1008 1594">Permet d'apaiser et d'assainir la peau</p>	<p data-bbox="1078 1509 1355 1594">Appliquer autant que nécessaire</p>
<p data-bbox="240 1787 541 1821">BepanthenSensicalm®</p> 	<p data-bbox="624 1787 1008 1984">Soulage les démangeaisons et les rougeurs et permet le maintien de l'hydratation cutanée</p>	<p data-bbox="1046 1787 1386 1928">Appliquer autant de fois que nécessaire sur la peau non lésée</p>

Tableau 17 : suite

<p>DEXYANE MeD® DEXYANE MeD Palpébral®</p> 	<p>Protège la peau, l'hydrate et l'apaise en diminuant les démangeaisons</p>	<p>1 à 2 applications par jour</p>
<p>Xémose URIAGE®</p> 	<p>Apaise, nourrit et protège</p>	<p>Appliquer autant de fois que nécessaire</p>
<p>Dermalibour barrière A-DERMA®</p> 	<p>Crème barrière (effet seconde peau) qui isole et protège des agressions extérieures (jardinage, produits cosmétiques, ménagers, professionnels, métaux irritants...)</p>	<p>1 à 2 applications par jour Résiste à 5 bains de 20 min</p>

2. Les plantes : phytothérapie et aromathérapie

Tableau 18: Liste non exhaustive des produits à base de plantes pouvant être utilisés dans l'eczéma (106)

Plantes	Propriétés	Posologie
<p>Huile d'Onagre et Bourache VIT'ALL+®</p> 	<p>Emollient, cicatrisant, antiprurigineux et anti-inflammatoire</p>	<p>1 à 3 capsules par jour pendant un repas</p>
<p>Amande douce PRANARÔM®</p> 	<p>Cicatrisant et émollient</p>	<p>Appliquer quelques gouttes plusieurs fois par jour</p>
<p>Avoine colloïdale AVEENO®</p> 	<p>Emollient et antiprurigineux</p>	<p>Répondre uniformément 1 sachet dans un bain tiède</p>
<p>Argile verte ARGILETZ®</p> 	<p>Apaisant</p>	<p>Appliquer en couche épaisse (1 à 2 cm), laisser agir 1h</p>

Tableau 19: Liste non exhaustive des huiles essentielles utilisées en aromathérapie dans l'eczéma

Huiles essentielles	Propriétés
<p data-bbox="352 389 612 421">Camomille romaine</p> 	<p data-bbox="826 499 1374 584">Anti-inflammatoire puissant, apaise les démangeaisons et les irritations de la peau</p>
<p data-bbox="381 732 584 763">Géranium rosat</p> 	<p data-bbox="876 842 1324 873">Anti-inflammatoire et antiseptique</p>
<p data-bbox="389 1052 576 1084">Lavande vraie</p> 	<p data-bbox="828 1162 1372 1193">Cicatrisant, apaisant et anti-inflammatoire</p>

Conseil d'utilisation : Mettre 2 gouttes d'huile essentielle dans une cuillère à café d'huile végétale (Calophylle, Argan, Cameline...), masser la ou les zones d'eczéma 2 à 3 fois par jour.

3. Innovation

Tableau 20: Crème à base de probiotique utilisée dans l'eczéma

Probiotique	Propriétés	Posologie
<p>Topic AD PILEJE®</p> 	<p>Calme et apaise les sensations de démangeaisons et le grattage</p>	<p>Appliquer en fine couche 1 à 2 fois par jour lors des poussées et pendant la période de rémission</p>

Lorsque la peau est altérée, elle ne joue plus son rôle de barrière, l'eau s'évapore de l'épiderme. Cet affaiblissement rend la peau plus propice au développement des pathogènes et ouvre la porte à des substances allergisantes.

Ce baume émoullent permet d'apaiser et de calmer les sensations de démangeaisons et le grattage dû à l'altération de la barrière cutanée.

Les actifs qui la composent agissent en synergie pour renforcer la barrière cutanée :

- Probiotique (Lactobacillus ferment lysate) : ↗ la diversité du microbiote cutané commensal et maintient le microbiote cutané
- Prébiotique (α-gluco-oligosaccharide) : nourrit les bonnes bactéries et protège le microbiote cutané
- LPCa : stimule la synthèse des lipides épidermiques
- Vit B3 : stimule la synthèse de collagène

Le LPCA et la Vit B3 aide à fortifier la barrière cutanée

4. L'homéopathie

Tableau 21: Liste non exhaustive des souches homéopathiques utilisées dans l'eczéma

Souches	Propriétés	Posologie
POUMON HISTAMINE 15 CH	Diminue les symptômes de l'allergie	5 granules à répéter autant de fois que nécessaire
APIS MELLIFICA 15 CH	Lorsque le prurit est soulagé temporairement par l'application de froid	5 granules à répéter autant de fois que nécessaire
CROTON TILGLIUM 15 CH	Lorsque le prurit est très intense et qu'il y a de petites vésicules	5 granules à répéter autant de fois que nécessaire
URTICA URENS 5 CH	Lorsque le prurit est aggravé par le grattage	5 granules à répéter autant de fois que nécessaire
GRAPHITE 15 ou 30 CH	Lorsque le suintement à l'aspect du miel liquide	5 granules 3 à 4 fois par jour
MEZERUM 9 ou 15 CH	Lorsque le suintement est associé à des croûtes	5 granules 3 à 4 fois par jour
TELLURIUM METALLICUM 5 CH	Eczéma localisé au niveau du pavillon de l'oreille	5 granules 3 à 4 fois par jour

XI. Prévention

A. L'urticaire

Dans un premier temps il est important d'identifier le ou les facteurs déclenchant de l'urticaire mais souvent ce n'est pas évident car il peut y avoir un délai entre l'exposition et l'apparition de l'urticaire. Si l'urticaire est allergique, le médecin le diagnostiquera par la réalisation de tests allergologiques et une fois l'allergène identifié, il faudra l'éviter absolument (aliment, médicament, produits cosmétiques...).

Il faudra donc éviter l'utilisation des médicaments mis en cause dans la survenue de l'urticaire allergique, ne plus manger les aliments en cause de l'allergie...

Si l'urticaire est accompagnée d'un œdème de Quincke ou d'un choc anaphylactique, le médecin devra prescrire une trousse d'urgence avec stylo auto-piqueur d'adrénaline.

Il est aussi important d'éviter l'utilisation de produits déclenchant l'urticaire de contact comme le latex, certaines plantes ou des produits de l'activité professionnel pouvant nécessiter un changement de travail. (107)

B. L'eczéma de contact ou dermatite de contact

Pour éviter le risque de récurrence de l'eczéma de contact, la prévention repose sur l'éviction absolue des substances sensibilisantes. De plus les résultats des tests allergologiques donnés par le médecin allergologue permettent de dresser une liste des allergènes à éviter.

Lorsque l'eczéma survient en milieu professionnel, la prévention repose sur :

- L'identification des agents sensibilisants ou irritants, et leur remplacement par des produits mieux tolérés
- Une automatisation des opérations pour éviter le contact des produits avec la peau

De plus il est important de protéger sa peau pour diminuer le risque de contact avec l'allergène, le maintien d'une barrière cutanée de bonne qualité permet d'éviter la pénétration des allergènes. Pour cela il est important :

- De se laver à l'eau tiède avec un savon doux sans savon, bien rincer et bien sécher ;
- Hydrater la peau sèche avec des crèmes émoullientes (soin primordial) ;
- En cas d'eczéma de contact au niveau des mains, appliquer régulièrement une crème émoulliente en privilégiant la pulpe des doigts, les espaces entre les doigts et le dos des mains ;
- Couper les ongles court pour éviter les lésions de grattage.

Lorsque l'éviction n'est pas possible conseiller :

- Le port de gants de protection (jardinage, travail, ménage...) ou de vêtements de protection pour éviter le contact de la peau avec la substance provoquant l'eczéma ;
- L'utilisation de crèmes barrières, même si la protection n'est pas durable. (108)

C. L'œdème de Quincke

Il est tout d'abord important de ne plus rentrer en contact avec le ou les allergènes responsables et ceci à vie. De plus le médecin remet au patient une carte d'identité précisant les allergies et une liste des produits où l'on peut trouver l'agent en cause.

Pour les médicaments en cause, faire une déclaration de l'accident au centre de pharmacovigilance et il revient au médecin de préciser au patient par quelques autres médicaments les remplacer. En cas d'auto-médication, demander le conseil à votre pharmacien.

Pour les piqûres il est important de porter des vêtements couvrants les bras et les jambes. Il est possible de discuter d'une désensibilisation en cas d'allergie au venin d'hyménoptère.

Si le facteur est lié à la profession de la personne, celle-ci doit contacter son médecin du travail. (79)

Pour les patients qui ont déjà présenté un œdème de Quincke ou un choc anaphylactique, il est conseillé de se faire prescrire une trousse d'urgence contenant un stylo auto-injecteur d'adrénaline à utiliser dès les premiers symptômes. (98) Les patients et leur entourage doivent être éduqués à l'utilisation de ce stylo en intramusculaire. Il faut insister sur la précocité d'administration de l'adrénaline en cas d'aggravation rapide des symptômes.

Pour les enfants il est important de mettre en place un plan personnalisé en incluant les parents, les enseignants, le médecin traitant et le médecin et l'infirmière scolaire. (88)

Parfois un traitement de fond (antihistaminiques) peut être mis en place pour diminuer les risques de récurrences ou pour traiter des pathologies associées comme l'asthme (prescription d'un bronchodilatateur) ou l'urticaire chronique. (98)

Si une personne est témoin d'une personne qui fait un œdème de Quincke il y a des mesures communes mettre en place :

→ Alerter le SAMU et demander de l'aide,

→ Allonger le patient, avec surélévation des jambes (sauf si présence de dyspnée) :

- Ne surtout pas verticaliser le patient car cela pourrait entraîner un arrêt cardiaque par désamorçage de la pompe cardiaque ;
- Si la personne est inconsciente, la mettre en position latérale de sécurité (PLS). (88)

CONCLUSION

Lorsque la peau est saine, elle constitue un élément essentiel de l'intégrité de la barrière cutanée qui joue un rôle de protection contre les agressions du milieu extérieur. Lorsque la peau est lésée ou présente une perte d'intégrité, la pénétration des allergènes est favorisée. Le système immunitaire cutané se met alors en ordre de bataille : les cellules de l'immunité se mobilisent participant à la phase de sensibilisation allergique.

Face aux agressions environnementales, chaque personne bénéficie d'un profil de protection différent du tissu cutané. Certains seront plus prédisposés que d'autres aux allergies du fait d'une barrière cutanée moins performante. Leur tendance à développer des réactions allergiques se manifestera par des manifestations locales (cutanées) mais aussi systémiques (asthme, rhinite, anaphylaxie...).

Il est donc important de renforcer la protection de la peau au maximum pour lui permettre d'assurer son rôle de défense.

Le pharmacien d'officine joue un rôle clé dans la prise en charge des allergies en raison de la tendance des patients à le consulter en première intention. A ce titre il doit pouvoir reconnaître les différentes lésions et avoir une démarche diagnostique basée sur l'interrogatoire et la clinique. Toutefois, il ne doit pas ignorer les limites de son conseil lors de situations d'urgence thérapeutique ou de signes de surinfections, pour lesquels il lui incombe de rediriger le patient vers un médecin. Il doit apporter des conseils, qu'ils soient associés ou non à la délivrance d'une ordonnance. Le pharmacien peut aussi proposer certaines alternatives thérapeutiques pour accompagner les patients telles que la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie.

L'intégrité de la peau repose surtout sur une bonne hygiène et des soins qui améliorent grandement la protection contre les agressions extérieures. Le pharmacien orientera vers des produits dermo-pharmaceutiques adaptés : produits doux, non allergisants et non irritants.

L'implication du pharmacien dans les réactions allergiques cutanées est donc essentielle en termes de prévention, de prise en charge mais aussi d'éducation du patient.

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1: Coupe histologique de la peau</i>	18
<i>Figure 2: Les différents constituants de l'épiderme (3)</i>	19
<i>Figure 3: Représentation du derme et de ses principaux constituants (10)</i>	22
<i>Figure 4: Les deux couches constituant le derme (12)</i>	23
<i>Figure 5: Structure générale de la glande eccrine (16)</i>	25
<i>Figure 6: Comparaison de la structure entre une glande eccrine et apocrine (17)</i>	26
<i>Figure 7: Structure de la glande sébacée (17)</i>	27
<i>Figure 8: Structure de l'ongle (20)</i>	28
<i>Figure 9: Structure d'un follicule pilo-sébacée (21)</i>	29
<i>Figure 10: Ilot de Langerhans (31)</i>	36
<i>Figure 11: Les différents rôles du macrophage (34)</i>	39
<i>Figure 12: Localisation des TLRs et leurs voies de signalisation (47)</i>	45
<i>Figure 13: Activation de l'inflammasome NLRP3 (51)</i>	47
<i>Figure 14: Schéma des deux voies de présentation de l'antigène, pour les antigènes endogènes (a) et les antigènes exogènes (b) (54)</i>	49
<i>Figure 15: Interactions cellulaires successives de la réponse immunitaire humorale thymo-dépendante (60)</i>	54
<i>Figure 16: Mécanisme de l'allergie immédiate (65)</i>	58
<i>Figure 17: Mécanisme de l'allergie retardée (66)</i>	58
<i>Figure 18: Lésions cutanées provoquées par une urticaire (72) (73)</i>	60
<i>Figure 19: Lésions d'un eczéma de contact aiguë avec plaques rouges et sèches (74)</i>	61
<i>Figure 20: Lésions d'un eczéma de contact chronique avec une peau épaissie et craquelée (74)</i>	62
<i>Figure 21: Gonflement d'une bouche, des yeux provoqué par un œdème de Quincke (81) (82)</i>	63
<i>Figure 22: Etapes de la réalisation d'un prick-test (92)</i>	68
<i>Figure 23: Diagnostic et thérapeutique face à une urticaire aiguë (91)</i>	69
<i>Figure 24: Réalisation d'un test épicutané (patch-test) (94)</i>	71
<i>Figure 25: Première lecture des résultats après retrait d'un patch-test (95)</i>	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: les principaux médiateurs produits par les mastocytes (40)	40
Tableau 2: Expression des TLRs dans les cellules cutanée (48)	45
Tableau 3: Les différentes caractéristiques des sous-populations (44)	51
Tableau 4: Principales molécules d'adhésion et leurs ligands responsables du skin-homing des cellules T (59).....	53
Tableau 5: Différences entre eczéma de contact et les dermites irritatives (70) (78).....	62
Tableau 6: Approche de l'eczéma en fonction de sa topographie (44) (70)	70
Tableau 7: Critères de lecture selon l'ICRG (44) (70) (90).....	72
Tableau 8: Les 28 allergènes de la batterie standard Européenne et les principales sources d'exposition (93) (96).....	73
Tableau 9: Grade de sévérité clinique des réactions d'hypersensibilité immédiate d'après Ring et Messmer (99).....	77
Tableau 10: Les antihistaminiques de 1ère génération (70).....	78
Tableau 11: Les antihistaminiques de 2 ^{ème} génération (70).....	79
Tableau 12: Corticoïdes locaux non associés (93)	81
Tableau 13: Liste non exhaustive des produits de parapharmacie pour soulager superficiellement les symptômes de l'urticaire (101)	84
Tableau 14: Liste non exhaustive des produits à base de plantes pour soulager les symptômes de l'urticaire.....	86
Tableau 15: Liste non exhaustive des huiles essentielles utilisées en aromathérapie contre l'urticaire (101) (102).....	87
Tableau 16: Liste non exhaustive des souches homéopathiques utilisées dans l'urticaire aiguë (103) .	88
Tableau 17: Liste non exhaustive des produits de parapharmacie pour soulager les symptômes de l'eczéma (105)	90
Tableau 18: Liste non exhaustive des produits à base de plantes pouvant être utilisés dans l'eczéma (106)	92
Tableau 19: Liste non exhaustive des huiles essentielles utilisées en aromathérapie dans l'eczéma	93
Tableau 20: Crème à base de probiotique utilisée dans l'eczéma.....	94
Tableau 21: Liste non exhaustive des souches homéopathiques utilisées dans l'eczéma.....	95

BIBLIOGRAPHIE

1. Allergies [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/allergies>
2. Méliissopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R. La peau: structure et physiologie. Paris, France: Éd. Tec & Doc : Lavoisier; 2012. xiv+272.
3. L'urée [Internet]. Flexitol. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.flexitol.fr/luree/>
4. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénérologie. oct 2009;136:S247-51.
5. Démarchez M. L'épiderme et la différenciation des kératinocytes [Internet]. 2015 [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article10>
6. Couche cornée / stratum corneum - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 27 oct 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot113>
7. Démarchez M. La jonction dermo-épidermique [Internet]. 2015 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article47>
8. Le derme et la jonction dermo-épidermique : structure et fonctions [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/le-derme/>
9. Démarchez M. Biologie de la peau [Internet]. 2019 [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?article27>
10. Propriétés de rétraction de la peau & chirurgie esthétique | AFME [Internet]. 2014 [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.afme.org/fondamentaux/dermato/interet-en-chirurgie-esthetique-des-proprietes-de-retraction-de-la-peau/>
11. Le derme [Internet]. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://bio.m2osw.com/gcartable/derme.htm>
12. Résumé du démontage Corthay réalisé sur NAS [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <http://depiedencap.leforum.eu/t9524-resume-du-demontage-Corthay-realise-sur-NAS-en-cours.htm>
13. L'hypoderme : structure, physiologie et fonctions - Cosméticofficine [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 23 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/lhypoderme/>
14. Sandrine Ellero-Simatos. L'hypoderme [Internet]. 2013 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?rubrique35>
15. Comment fonctionnent les glandes sudoripares ? [Internet]. Etiaxil. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.etiaxil.fr/glandes-sudoripares>
16. Questionnaire Tous les microbes sont-ils nuisibles ? Cite deux exemples [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <http://b.21-bal.com/pravo/684/index.html?page=3>

17. Les annexes cutanées de la peau : appareil pilo-sébacé et sudoripare [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>
18. Les annexes cutanées de la peau : appareil pilo-sébacé et sudoripare [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/les-annexes-cutanees/>
19. Hyperséborrhée et dysséborrhée : quand l'excès de sébum n'explique pas tout [Internet]. BIODERMA France. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.bioderma.fr/fr/votre-peau/peau-acneique/hyperseborrhee-et-dysseborrhee>
20. Ongles, Généralités [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.mavala.fr/nails-generalities.html>
21. La structure du cheveu et les différents types de cheveux | Dr Lavocat [Internet]. [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://centre-capillaire-bordeaux.fr/structure-cheveu.html>
22. Film hydrolipidique : définition [Internet]. La Roche-Posay. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/site/pages/GlossaryPage.aspx?CalType=defAlpha&idList=6&CalVal=430>
23. La surface cutanée : pH, microbiologie et film hydrolipidique de surface [Internet]. Cosmeticofficine. [cité 11 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.cosmeticofficine.com/la-peau/la-surface-cutanee/>
24. Collège des enseignants en dermatologie de France, Société française de dermatologie et de pathologie sexuellement transmissible, Association des dermatologues francophones. Comprendre la peau. Paris: Masson; 2005. 104 p.
25. Bedane C, Collège des enseignants en dermatologie de France, éditeurs. Le revêtement cutané. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier eLibrary : Elsevier-Masson,; 2015.
26. Les fonctions de la peau - Noviderm Belgique [Internet]. 2015 [cité 1 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.noviderm.com/fr-fr/information/13564/les-fonctions-de-la-peau>
27. Simon M, Reynier M. L'épiderme une barrière sur tous les fronts [Internet]. 2016 [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article84>
28. Schmitt D. La cellule de Langerhans : cellule dendritique de l'épiderme et des muqueuses. médecine/sciences. 1989;5(2):103.
29. Bouloc A. Les cellules dendritiques cutanées humaines. médecine/sciences. 2001;17(4):465.
30. Valladeau J. Les cellules de Langerhans. médecine/sciences. 1 févr 2006;22(2):144-8.
31. Îlot de Langerhans. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%8Elot_de_Langerhans&oldid=163264563
32. Rozieres A, Bensaid B, Berard F. Système immunitaire cutané. EMC Dermatol 98-015-B-10. 2013;15(3):1-7.
33. Bouloc A. Les cellules dendritiques cutanées humaines. médecine/sciences. 2001;17(4):465.

34. Degos L. S'informer: Les rôles des macrophages. Médecine/Sciences. 3 ; 1987 : 168-9 [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3648/MS_1987_3_168.pdf
35. Futura. Macrophage [Internet]. Futura. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-macrophage-190/>
36. Immunologie DM2 [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: http://beaussier.mayans.free.fr/IMG/pdf/IMM_DM2_correction.pdf
37. Futura. Mastocyte [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-mastocyte-17998/>
38. DESC_16-12-16_DESC_Viel.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: http://allergo.lyon.inserm.fr/colloques/2017_PRESENTATIONS/DESC_16-12-16_DESC_Viel.pdf
39. Rozieres et al. - Système immunitaire cutané. EMC Dermatologie. 15 (3) :1-7.
40. Saleh R. Mise en évidence de nouvelles lignées mastocytaires humaines exprimant un récepteur aux IgE fonctionnel et différents types de récepteurs KIT utilisées comme modèles d'étude de l'allergie et des mastocytes. 2013 [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00963789/document>
41. fibroblastes/fibroblaste - [Biologie de la peau] [Internet]. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot98>
42. com.univ.collaboratif.utils.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichier?ID_FICHIER=1320397714243
43. IMMMOLEC [Internet]. [cité 27 juin 2020]. Disponible sur: <http://www4.ac-nancy-metz.fr/svt/enseign/svt/ressourc/rescien/Immuno/immolec.htm>
44. Doutre M-S. Immuno-dermatologie. Paris: Editions Med'Com; 2017.
45. Tscopoulos A, Azaoui I, Duez C. Immunité innée et allergie : les cellules dendritiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin. avr 2008;48(3):150-4.
46. Abbal M. L'immunité innée partenaire essentiel de l'immunité adaptative. Rev Fr Allergol. nov 2013;53(7):598-600.
47. Cremer DI. Récepteurs et médiateurs de l'immunité innée. Trends Parasitol. :36.
48. Bonneville M. Physiopathologie de l'inflammation cutanée : rôle de l'activation de l'immunité innée cutanée dans le développement de l'eczéma allergique de contact [Internet]. 2006 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: </paper/Physiopathologie-de-l%27inflammation-cutan%C3%A9e-%3A-r%C3%B4le-Bonneville/cc8d73018086680c804f5d559e38f9fa7fe86564>
49. Tonnel AB, Rataczak C, Amniai L. Cellules dendritiques et Toll-like récepteurs dans les maladies allergiques. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 1 avr 2005;45(3):208-13.
50. Ait Yahia S, Wallaert B, Tscopoulos A. Rôle des récepteurs de type NOD dans les maladies allergiques. Rev Fr Allergol. 1 juin 2013;53(4):411-8.

51. Jamilloux Y, Sève P, Henry T. Les inflammasomes et les maladies humaines. Rev Médecine Interne. 1 nov 2014;35(11):730-41.
52. Gaid O. inflammation et auto-immunité: les NOD-like receptors et leur impact en clinique. 2008.
53. De l'immunité innée à l'immunité adaptative & Complexe majeur d'histocompatibilité - Cours Pharmacie [Internet]. [cité 3 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/de-limmunité-innée-a-limmunité-adaptative-et-complexe-majeur-d%E2%80%99histocompatibilité.html>
54. Figure 2: Les voies classiques de présentation de l'antigène par les... [Internet]. ResearchGate. [cité 22 nov 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Les-voies-classiques-de-présentation-de-lantigène-par-les-molécules-du-CMH-I-et-CMH-II_fig2_331097295
55. Simon M. Activation des lymphocytes [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html>
56. Netgen. La mémoire dans la peau : implications cliniques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/La-mémoire-dans-la-peau-implications-cliniques>
57. Inflammation aiguë et la cascade d'adhérence de leucocyte [Internet]. News-Medical.net. 2019 [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/life-sciences/Acute-Inflammation-and-the-Leukocyte-Adhesion-Cascade-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Acute-Inflammation-and-the-Leukocyte-Adhesion-Cascade-(French).aspx)
58. Dunon et Imhof - 2000 - Adressage et migration le mouvement perpétuel de.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1729/2000_6-7_767.pdf?sequence=1
59. Dunon D, Imhof B. Adressage et migration : le mouvement perpétuel des lymphocytes. médecine/sciences. 2000;16(6-7):767.
60. Emile J-F, Brousse N. Physiologie de la réponse immunitaire humorale thymodépendante. Médecine/ Sciences. 1992; 8 588-90 [Internet]. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3185/1992_6_588.pdf?sequence=1
61. Simon M. Activation des lymphocytes [Internet]. Cours Pharmacie. 2009 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/activation-des-lymphocytes.html>
62. Kolb J, Génot E, Lagente V, Dugas B. CD23, une molécule plurifonctionnelle. médecine/sciences. 1991;7(5):486.
63. Les allergies vues de l'intérieur [Internet]. arte.tv. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: https://www.arte.tv/player/v3/index.php?config=arte_sitefactory&embed=1&json_url=https%3A%2F%2Fapi.arte.tv%2Fapi%2Fplayer%2Fv1%2Fconfig%2Ffr%2F066646-003-A%3Fplatform%3DARTETV%26autostart%3D0%26primaryAudioVersion%3DV0F&lang=fr_FR&autostart=0
64. Comprendre les allergies [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/allergies/comprendre-allergies>

65. Les bases physiopathologiques de l'allergie [Internet]. AllergoClic.fr. [cité 4 févr 2021]. Disponible sur: <http://allergoclic.fr/portfolio/items/bases-physiopathologiques-de-lallergie/>
66. Vocanson M, Hennino A, Chavagnac C, Rozières A, Saint-Mezard P, Akiba H, et al. Eczéma allergique de contact : Comment ré-induire une tolérance ? médecine/sciences. 1 févr 2006;22(2):158-63.
67. Allergies - hopital.fr - Fédération Hospitalière de France [Internet]. [cité 13 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.hopital.fr/Vos-dossiers-sante/Pathologies/Allergies>
68. Dermato-Info. l'urticaire [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://dermato-info.fr/fr/la-peau-de-l%E2%80%99enfant/l%E2%80%99urticaire>
69. L'urticaire [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
70. Kluger N, Marque M. Dermatologie. Paris: Med-Line éd; 2006. (Collection Med-Line).
71. Nicolas J-F, Thivolet J, Goujon C. Les urticaires: de la clinique à la thérapeutique. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2001. (EJD Book series).
72. Urticaire : est-ce allergique ? [Internet]. Dermatologie Pratique. 2013 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.dermatologie-pratique.com/journal/article/0012102-urticaire-est-ce-allergique>
73. Comment calmer l'urticaire avec ces 3 remèdes naturels [Internet]. Améliore ta Santé. 2018 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://amelioretasante.com/comment-calmer-lurticaire-avec-ces-3-remedes-naturels/>
74. Dermatite de contact allergique - Atlas de dermatologie professionnelle [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: http://www.atlasdedermatologieprofessionnelle.com/index.php/Dermatite_de_contact_allergique
75. Reconnaître un eczéma de contact [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-contact/reconnaitre-eczema-contact>
76. L'eczéma de contact [Internet]. Association Française de l'eczéma. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.associationeczema.fr/a-propos/conseils/eczema-contact/>
77. L'eczéma de contact allergique [Internet]. Planète santé. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: </Magazine/Autour-de-la-maladie/Allergies-autres/L-eczema-de-contact-allergique>
78. Dupin N, Cribier B, Vabres P, Martin L. Dermatologie. 7e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2017. (Les référentiels des Collèges).
79. Œdème de Quincke [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/oedeme-quincke>
80. L'anaphylaxie - AFPRAL [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://allergies.afpral.fr/allergie/decouvrir-les-allergies/anaphylaxie>
81. L'œdème de Quincke : causes et traitement | Dossier [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-allergie-decryptage-allergies-942/page/11/>

82. Œdème de Quincke. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C5%92d%C3%A8me_de_Quincke&oldid=175385994
83. Allergènes alimentaires [Internet]. [cité 14 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Allergene-alimentaire>
84. Urticaire - Causes, Symptômes, Traitement, Diagnostic [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/condition/getcondition/urticaire>
85. Urticaire [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/urticaire>
86. Dermatite de contact - Troubles cutanés [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/prurit-et-dermatite/dermatite-de-contact>
87. Dermatite de contact allergique : Réponses SST [Internet]. 2020 [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/>
88. Collège des Enseignants de Pneumologie - 2017. Item 333 : Oedème de Quinck et Anaphylaxie [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_333_ANAPHYLAXIE-d.pdf
89. Collège National Des Enseignants de Dermatologie. Item 114 : Allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et chez l'adulte : urticaire [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_15/site/html/1.html
90. Tests cutanés, enquête allergique | Allergienet.com [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.allergienet.com/tests-cutanes-allergie/>
91. Soria A, Francès C. Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. Rev Médecine Interne. 1 sept 2014;35(9):586-94.
92. What kinds of allergy tests are there? - informedhealth.org [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.informedhealth.org/what-kinds-of-allergy-tests-are-there.2967.en.html>
93. Carpentier O, Catteau B, Staumont-Sallé D, Thomas P. L'eczéma: de la clinique à la thérapeutique. 2e éd. Paris: Éditions Med'com; 2014. (Collection Guide pratique de dermatologie).
94. Services de contrôle des infections [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.bbraun.ch/fr/produkte-und-therapien/hygienemanagement/infection-control-services.html>
95. WSIAT | Documents de travail médicaux - La dermatite de contact allergique et la dermatite de contact irritant [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.wsiat.on.ca/french/mlo/fallergic.htm>

96. Batterie européenne - Laboratoire Destaing [Internet]. [cité 23 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.destaing.com/fr/dermatologie-tests-epicutanes/batteries-et-allergenes/batterie-europeenne/>
97. Allergies cutanées - Centre de médecine dermatologique et esthétique [Internet]. Skinpulse Dermatologie. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://skinpulse.ch/skinpulse-dermatologie/allergies-cutanees/>
98. Œdème de Quincke : diagnostic et traitement [Internet]. Santé sur le net. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/dermatologie/oedeme-quincke/diagnostic-traitement/>
99. Développement et Santé | Choc anaphylactique [Internet]. [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <https://devsante.org/articles/choc-anaphylactique>
100. Item 183 – UE 7 Hypersensibilités et allergies cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte - Dermatologie - ClinicalKey Student.
101. Urticaire : causes et traitements - Conseil santé [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/comprendre-et-traiter-l-urticaire>
102. Le top des solutions naturelles pour soulager l'urticaire - Aroma-Zone [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/guide-huiles-essentielles/urticaire>
103. Urticaire aiguë et homéopathie [Internet]. Homeophyto. 2017 [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.homeophyto.com/urticaire-aigue-et-homeopathie>
104. L'homéopathie, quelques précisions... [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/homeopathie/homeopathie-quelques-precisions>
105. Traitement de l'eczéma : achat de crème et pommade en ligne [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/eczema-html>
106. Soigner l'eczéma avec les plantes [Internet]. Pharmacien Giphar. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmaciengiphar.com/medecines-naturelles/phytotherapie/soigner-eczema-avec-plantes>
107. Prévenir les crises d'urticaire [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/urticaire/prevention>
108. Prévenir l'eczéma de contact [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/eczema-contact/prevention-recidives>

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RESUME

La peau joue un rôle de barrière vis-à-vis des agressions extérieures grâce aux trois couches qui la composent : l'hypoderme, le derme et l'épiderme. Elle remplit notamment une fonction immunitaire face aux agents microbiens. De nombreuses cellules interviennent dans le système immunitaire cutané (SIC), en particulier les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes. Le recrutement de ces cellules se déclenche lorsque la couche cornée est altérée, ainsi se met en place une réponse inflammatoire.

Les allergies cutanées se caractérisent par un dérèglement du SIC et par une perte de tolérance vis-à-vis de substances a priori inoffensives : les allergènes.

Le rejet de ces substances considérées comme étrangères par l'organisme se manifeste par des réactions exacerbées au niveau de la peau, des poumons... La sensibilisation allergique fait intervenir l'immunité innée non spécifique puis l'immunité acquise, spécifique.

Elle est initiée, lors d'un premier contact, par une phase de sensibilisation à l'allergène qui est asymptomatique. A partir d'un deuxième contact, les symptômes de la réaction allergique se déclenchent chez le sujet déjà sensibilisé, sous l'effet de la dégranulation des mastocytes qui libèrent de l'histamine. Les symptômes revêtent de multiples formes : urticaire, eczéma de contact et œdème de Quincke. Les allergènes sont de nature diverse : aliments, médicaments, produits cosmétiques...

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et l'interrogatoire. Le traitement de première intention est antihistaminique mais les produits de parapharmacie, phytothérapie et homéopathie apportent aussi des solutions complémentaires ou alternatives.