

# Dermatite de contact allergique et irritative. Physiopathologie et diagnostic immunologique

Allergic and irritant contact dermatitis. Pathophysiology and immunological diagnosis

A. Nosbaum<sup>a,b,c</sup>, J.-F. Nicolas<sup>a,b,c\*</sup>, M. Vocanson<sup>c</sup>, A. Rozières<sup>a,c</sup>, F. Berard<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Université Lyon 1, UFR Lyon-Sud, Lyon, France

<sup>b</sup> Service d'allergologie et d'immunologie clinique, centre hospitalier Lyon-Sud, 69495 Pierre Bénite cedex, France

<sup>c</sup> Inserm U 851, IFR 128 biosciences Lyon-Sud et Gerland, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Les dermatites de contact encore appelées eczémas de contact sont des maladies inflammatoires cutanées fréquentes qui surviennent au site de contact avec des molécules chimiques non protéiques (xénobiotiques). Les dermatites de contact ont une évolution chronique et leur prise en charge est limitée par l'absence de méthode diagnostique fiable et reproductible et par l'absence de traitement curatif. Les dermatites de contact sont la première cause de dermatoses professionnelles [1].

Les dermatites de contact comportent deux grandes entités, les dermatites irritantes (DIC) et allergiques (DAC) de contact qui se présentent comme des eczémas aigus, subaigus ou chroniques qui ont des caractéristiques permettant de les différencier dans leur forme typique [2,3]. Cependant DIC et DAC peuvent être très proches sur le plan clinique, histologique et moléculaire.

Les mécanismes à l'origine de l'eczéma sont différents dans les deux types de dermatites, du moins dans les étapes d'initiation de l'inflammation cutanée. Les DIC sont des dermatoses inflammatoires non spécifiques, principalement dues à la toxicité des chimiques sur les cellules cutanées qui induisent une inflammation par activation de l'immunité innée. Les DAC, au contraire, correspondent à une réponse immunitaire adaptative de type hypersensibilité retardée et l'inflammation qui est induite est secondaire à l'activation dans la peau des lymphocytes T (LT) spécifiques du chimique. Ainsi, DIC et DAC diffèrent immunologiquement, ce qui permet de proposer de nouvelles méthodes pour le diagnostic des

DAC ainsi que nouveaux outils pour différencier les deux types de dermatoses inflammatoires.

Un mot de la nouvelle classification des maladies allergiques : elle définit les eczémas comme des réactions d'HS retardées (HSR) (puisque'elles se développent plusieurs heures après le contact avec le chimique) soit allergiques (dues à des LT spécifiques – cas de la DAC), soit non allergiques (cas de la DIC).

## Aspects cliniques des eczemas. Similitudes et différences entre irritation et allergie

Les eczémas comprennent les manifestations aiguës et chroniques des DIC et DAC.

### Dermatites irritantes

Les DIC représentent 70 à 80 % des dermatites de contact. Leur expression clinique est très protéiforme (de la simple xérose à la brûlure) et dépend de nombreux facteurs : nature du chimique et sa concentration, durée et fréquence du contact, environnement, phénotype, état cutané et sa capacité de réparation [4]. Les DIC aiguës sont d'apparition rapide et ne débordent pas au-delà des zones de contact avec l'agent irritant. Elles sont constituées par des macules ou des papules, par des placards érythémateux, érythémato-œdémateux ou érythémato-squameux, voire de vésicules ou de bulles. Classiquement, il existe une sensation de picotements ou de brûlure cuisante. Les DIC chroniques présentent également des aspects variés : sécheresse cutanée, dermatite érythémato-squameuse, hyperkératose réactionnelle, crevasses, disparition des empreintes digitales. Au niveau de la main, il y a une atteinte préférentielle

\* Auteur correspondant.e-mail : jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

des paumes et la zone atteinte peut être pathognomonique du geste professionnel. Cependant, aucun tableau clinique n'est absolument spécifique des DIC qui peuvent simuler celui d'une dermatite allergique de contact (DAC) lorsque l'agresseur est un haptène fort (ex : époxy).

### Dermatites allergiques

Chez des patients sensibilisés, la DAC survient 24 à 96 heures après le contact avec l'haptène. Sa localisation initiale est le site du contact. Les bords de la lésion peuvent être bien limités mais, à l'inverse de la DIC, elle peut se propager autour, voire à distance. Dans sa phase aiguë, la DAC associe érythème, œdème suivi par l'apparition de papules, de nombreuses vésicules, d'un suintement puis de croûtes. Dans sa phase chronique, la peau devient lichénifiée, fissurée et pigmentée mais de nouveaux épisodes de vésiculation, suintements et croûtes peuvent survenir en raison de nouvelles expositions avec l'haptène. La DAC est généralement associée à un prurit intense.

### Physiopathologie de l'irritation et de l'allergie cutanée

Les deux types d'eczéma impliquent les cellules de l'immunité mais la DIC est secondaire à l'activation de l'immunité innée alors que la DAC est le résultat de l'activation de l'immunité adaptative et de l'induction de LT spécifiques effecteurs pro-inflammatoires [2-4].

#### Irritation cutanée : mise en jeu de l'immunité innée

La pénétration d'un chimique à travers les différentes couches de la peau, notamment l'épiderme et le derme, entraîne la libération d'un grand nombre de cytokines et de chimiokines par différents types cellulaires [4]. Les kératinocytes représentant 95 % des cellules de l'épiderme et appartenant à l'immunité innée sont les principales et les premières cellules sécrétrices de cytokines lors d'un stimulus épicutané [5]. L'initiation de l'inflammation semble principalement liée à l'IL-1 $\alpha$  et au TNF- $\alpha$  et aux dérivés de l'acide arachidonique. En effet, l'IL-1 $\alpha$  et le TNF- $\alpha$  vont permettre le recrutement secondaire de leucocytes sur le site cutané altéré. Il se déroule ainsi une cascade de production de médiateurs inflammatoires qui finalement induit des modifications histologiques puis cliniques d'eczéma.

#### Allergie cutanée : mise en jeu de l'immunité spécifique

Les lésions de DAC sont dues à l'activation dans la peau, au site du contact avec l'haptène, de LT spécifiques, appartenant à l'immunité spécifique, qui ont été induits lors de précédents contacts [2]. Les LT spécifiques sont activés par les cellules cutanées leur présentant l'haptène sur les molécules HLA de

classe I et II. Les LT activés produisent des cytokines de type 1 (IFN $\gamma$ , IL-2, IL-17) et sont cytotoxiques. Ils activent et détruisent par apoptose les cellules cutanées, ce qui induit une inflammation qui va recruter de nouvelles cellules dans la peau et aboutir à la lésion d'eczéma. Les connaissances sur les mécanismes des DAC viennent avant tout des modèles précliniques chez la souris qui montrent un rôle effecteur pro-inflammatoire aux LT CD8+ cytotoxiques alors que les LT CD4+ contiennent la population régulatrice anti-inflammatoire [6-8].

#### L'irritation conditionne l'intensité de l'allergie cutanée

L'irritation conditionne l'intensité de l'allergie cutanée :

- l'induction d'une réponse immunitaire spécifique nécessite l'activation de l'immunité innée. La séparation irritation/allergie est très conceptuelle de même que la dichotomie immunité innée/immunité spécifique. En pratique, les deux types d'immunité sont très souvent associés et intimement liés. C'est ainsi que l'induction d'une immunité spécifique de bonne qualité nécessite l'activation de l'immunité innée dont le résultat principal est la maturation des cellules dendritiques en cellules présentatrices d'antigène professionnelles ;
- l'irritation cutanée fait le lit de l'allergie. Dans les eczémats, il est classique de dire que la DIC fait le lit de la DAC, sur la base d'observations classiques que les patients porteurs de DIC se sensibilisaient aux produits manipulés plus fréquemment que les patients ne présentant pas d'irritation cutanée [9]. Cette hypothèse a été confirmée récemment par des résultats expérimentaux montrant que l'intensité de la réponse de DAC à un haptène est proportionnelle à l'irritation cutanée induite par contact avec cet haptène lors de la sensibilisation [10].

#### Comment différencier irritation et allergie cutanée

Compte tenu des similitudes parfois très poussées entre irritation et allergie au niveau clinique, histologique, cellulaire et moléculaire, la seule possibilité de différencier formellement les deux types d'inflammation est de se baser sur les différences physiopathologiques.

Le diagnostic de DAC (allergie) repose sur deux méthodes différentes :

- les tests cutanés dont la positivité est pour beaucoup synonyme d'allergie de contact [2] ;
- les tests immunologiques mettant en évidence l'existence de LT spécifiques d'allergène de contact, dans la peau ou le sang des patients.

#### Les tests cutanés

Les tests cutanés permettent le diagnostic de DAC. Cela n'est pas tout à fait vrai du moins pour ceux qui sont les plus utilisés, à savoir les patch-tests :

- les patch tests cutanés (épicutanés) consistent à appliquer sur la peau du dos, sous occlusion pendant 24 à 48 heures, les chimiques à tester. Bien que les concentrations des produits chimiques dans les patch soient standardisées et théoriquement non irritantes, les réactions d'irritation sont fréquentes. La pose concomitante aux patch tests d'intérêt, d'un ou de plusieurs patch tests de chimiques irritants non allergiques (comme le sodium lauryl sulfate [SLS]) permet de détecter des patients à la peau particulièrement irritable et représente donc un témoin positif d'irritation ;
- les tests d'usage sont les tests ouverts simples ou répétés (open-tests ou repeated open-tests [ROAT]). Ils consistent en l'application répétée deux fois par jour pendant dix jours de l'allergène sur la peau des faces internes des avant-bras. Le patient allergique développera en quelques jours un eczéma au site où les applications ont été répétées. Les tests d'usage sont les seuls tests dont la pertinence est excellente. Les réactions d'irritation sont très limitées par rapport aux patch-tests mais ils seraient pour certains moins sensibles que ces derniers ;
- la différenciation irritation/allergie peut donc se faire au niveau clinique par :
  - l'utilisation systématique d'un contrôle positif d'irritation lors de la pose de tests,
  - lors de réaction difficile à interpréter ou de tests irritants positifs :
    - la pose de nouveaux patch-tests pendant 24 heures seulement (voire 12 heures en cas de réaction initiale forte),
    - la pose de ROAT.

### Les tests immunologiques

Les tests immunologiques ont pour but de rechercher la présence de LT spécifiques d'allergènes de contact dans la peau et/ou le sang des patients permettant le diagnostic de DAC chez un patient porteur d'un eczéma et manipulant ce produit.

#### *Présence de lymphocytes T spécifiques d'allergène dans la peau à partir d'une biopsie cutanée de lésions de dermatites allergiques ou de tests cutanés*

La démonstration de LT dans une biopsie d'eczéma par immuno-histochimie n'est en aucun cas pathognomonique de DAC. En effet toute réaction inflammatoire s'accompagne du recrutement d'un infiltrat polymorphe dans lequel il existe un pourcentage plus ou moins important de LT. Il faut démontrer que ces LT sont spécifiques d'un haptène manipulé par le patient. Pour cela, plusieurs possibilités existent : soit démontrer que des LT spécifiques d'antigène infiltrent la lésion d'eczéma, soit démontrer que la lésion est infiltrée par des LT activés :

- démonstration d'une réponse oligoclonale des LT infiltrant la lésion par analyse moléculaire du répertoire des LT. Cette technique est du domaine de la recherche ;

- analyse fonctionnelle des LT spécifiques d'antigène infiltrant la lésion par culture cellulaire et expansion des leucocytes à partir d'une biopsie. Cette technique est du domaine de la recherche ;
- présence de LT activés au sein de la lésion cutanée par analyse par biologie moléculaire (Q-PCR) de cytokines dont la production est restreinte aux LT. Cette technique rapide, facile est actuellement du domaine de la recherche. Mais elle pourra facilement être transférée aux laboratoires hospitaliers dans les années à venir.

#### *Présence de lymphocytes T spécifiques d'allergène dans le sang des patients*

Les progrès de l'immunologie ont permis le développement de méthodes de détection des LT spécifiques d'antigènes au niveau du sang. Parmi l'ensemble des méthodes possibles utilisant la radioactivité (tests de transformation lymphocytaire), la cytométrie de flux (multimères), les techniques moléculaires (répertoire des LT), la méthode Elispot est celle qui a le plus facilement été transférée des laboratoires de recherche aux laboratoires de biologie de routine. La technique est basée sur la détection de LT spécifiques produisant une cytokine d'intérêt suite à l'activation par l'antigène. L'Elispot IFN $\gamma$  est particulièrement utilisé en raison de la restriction de production de la cytokine IFN $\gamma$  à la population des LT.

Dans le domaine de l'allergologie, la technique Elispot permet le diagnostic d'allergie aux médicaments chez des patients qui ont développé des toxidermies bénignes ou sévères et qui ont des LT circulants spécifiques de médicaments [11,12]. Les allergènes de contact étant, comme les médicaments, des haptènes, il apparaît tout à fait possible de pouvoir développer un test immunobiologique de DAC par Elispot. Il y a un prérequis au développement de tels tests, celui de connaître précisément le phénotype des LT effecteurs des DAC et le panel de cytokines produites. Les travaux fondamentaux doivent donc être poursuivis pour définir pour chaque groupe d'haptène (forts, modérés et faibles) le type de LT effecteur et les cytokines qui lui sont associées [13].

### Conclusion

En conclusion, les progrès dans la connaissance des mécanismes à l'origine de l'inflammation cutanée permettent de mieux comprendre la physiopathologie des eczémas avec deux conséquences pratiques :

- proposer de nouvelles méthodes diagnostiques immunobiologiques des eczémas ;
- justifier les moyens de prévention des DAC. Les travaux récents montrent en effet que DIC et DAC sont étroitement associées et que la prévention des DAC passe par la prévention des DIC.

## Références

- [1] Coenraads PJ, Goncalo M. Skin diseases with high public impact. Contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2007;17:564–5.
- [2] Saint-Mezard P, Rozières A, Krasteva M, et al. Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:284–95.
- [3] Fyhrquist-Vanni N, Alenius H, Lauerma A. Contact dermatitis. *Dermatol Clin* 2007;25:613–23.
- [4] Bonneville M, Rozières A, Chabeau G, et al. Physiopathologie de la dermatite irritante de contact. In: « Progrès en dermatologie allergologie », John Libbey Eurotext, Montrouge, France, 2004.
- [5] de Jongh CM, Lutter R, Verberk MM, et al. Differential cytokine expression in skin after single and repeated irritation by sodium lauryl sulphate. *Exp Dermatol* 2007;16:1032–40.
- [6] Vocanson M, Hennino A, Poyet G, et al. Experimental models of contact dermatitis. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2007;47:314–7.
- [7] Vocanson M, Hennino A, Chavagnac C, et al. Contribution of CD4+ and CD8+ T cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2005;1:75–86.
- [8] Cavani A. T regulatory cells in contact hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;29:4–8.
- [9] Basketter D, Darlenski R, Fluhr JW. Skin irritation and sensitization: Mechanisms and new approaches for risk assessment. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21:191–202.
- [10] Bonneville M, Chavagnac C, Vocanson M, et al. Skin contact irritation conditions the development and severity of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127:1430–7.
- [11] Rozières A, Hennino A, Rodet K, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy*, 2009;64(4):534–42.
- [12] Beeler A, Engler O, Gerber BO, et al. Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):455–62.
- [13] Vocanson M, Saint-Mezard P, Cluzel-Tailhardat M, et al. CD8+ T cells are effector cells of contact dermatitis to common skin allergens in mice. *J Invest Dermatol* 2006;126:815–20 [Epub ahead of print].