

# Compte rendu du GERDA : 39<sup>e</sup> Cours d'actualisation en dermato- allergologie (octobre 2018, Dijon)

Philippe Beaulieu<sup>1</sup>  
Antoine Badaoui<sup>2</sup>  
Rémi Maghia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pontoise

<sup>2</sup> Paris

<sup>3</sup> Brest

beaulieuph@wanadoo.fr



Le cours d'actualisation du GERDA s'est tenu cette année pour sa 39<sup>e</sup> édition à Dijon, dont le centre historique est inscrit au patrimoine de l'Unesco.

Près de 600 participants se sont réunis, permettant un échange entre dermatologues, allergologues, pédiatres, médecins du travail.

Sans velléité d'être exhaustifs, nous avons choisi quelques interventions qui nous ont paru intéressantes.

## Que penser des acrylates ?

Ces résines thermoplastiques, modifiables par chauffage et refroidissement successifs, sont très utilisées dans de nombreuses professions et dans la vie quotidienne (colle, bricolage...).

Les allergènes sous la forme monomère (acrylates et méthacrylates) sont de forts sensibilisants professionnels dans les produits non polymérisés alors qu'ils ne le sont pas dans les produits obtenus après polymérisation.

Les méthacrylates sont fréquemment utilisés dans les produits dentaires (restauration dentaire, prothèse), dans le monde médical avec les adhésifs de sparadrap, électrodes, pansements médicaux, dans les ongles artificiels, et les colles tandis que les acrylates dans les encres, peintures, vernis, colles et les laques.

La manifestation clinique la plus fréquente est la pulpите. Si ces produits ne font pas partie de la

batterie standard européenne, bien qu'en discussion du fait de leur prévalence estimée à au moins 1 %, les recommandations sont d'effectuer les tests pour les méthacrylates à 2 %, les acrylates à 0,1 % dans la vaseline, les cyanoacrylates à 10 % dans la vaseline. Les tests commerciaux disponibles sont insuffisamment dosés exposant à de faux négatifs. Pour s'en protéger, utilisez des gants en lamine multicouches de polyéthylène.

## Attention aux pulpites chez les enfants : pensez au jouet de l'année « le slime » et la pâte à « prout »

Ces deux jouets sont des pâtes visqueuses, colorées à modeler, fabriquées à partir d'acide, borique, colorants, colles et lessives. Ces jouets, qui figurent parmi les plus achetés, génèrent des pulpites parfois sévères, liées aux méthylisothiazolinones qu'ils contiennent, et avec un étiquetage souvent insuffisant, succinct et de provenance « Made in China ».

## Comment tester l'érythème pigmenté fixe ?

Généralement les tests sont posés dans la partie supérieure du dos.

Or dans le cas de l'EPF, ceux-ci doivent être appliqués sur la zone où l'EPF survient... pour avoir une chance qu'ils soient positifs.

## Quels facteurs peuvent interagir sur la pratique des patchs tests ?

Il est souhaitable d'arrêter l'application de dermo-corticoïdes sur les zones de tests au minimum sept jours avant, les corticoïdes généraux entre deux à quatre semaines, ne pas dépasser 20 mg/j de prednisolone si cette thérapeutique doit être maintenue.

Pour les médicaments comme les immunosuppresseurs ou immunomodulateurs (méthotrexate, ciclosporine...), si l'éruption est survenue sous ces traitements, on peut imaginer que la peau pourrait être réactive avec leur maintien.

Par ailleurs, une fiche d'information destinée aux patients éditée par la Société Française de Dermatologie est téléchargeable et permet d'expliquer aux patients le déroulement des tests<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <http://www.sfdermato.org/media/pdf/mini-site/fiche-recommandations-aux-patients-avant-les-tests-sfd-590e83dbefcc9db90fa7a80d26715142.pdf>

## Les diabétiques et leurs nouveaux traitements les gliptines : quels risques ?

Depuis 2006, les gliptines, inhibiteurs de la dipeptyl peptidase IV (IDDP-IV), sont prescrits dans les diabètes de type 2, seuls ou en association avec la metformine. Ils présentent comme avantage d'être efficaces tout en évitant les hypoglycémies.

Par contre, ils exposent à deux complications : l'angioœdème bradykinique (AB) et la pemphigoïde bulleuse (PB).

L'AB se caractérise à la différence des angioœdèmes histaminiques, par une atteinte pas seulement faciale mais aussi digestive, d'une durée de 48 heures à 72 heures, avec une inefficacité des corticoïdes ou des antihistaminiques et une réponse à l'acide tranexamique.

Chez les patients sous gliptines, ces AB surviennent essentiellement chez ceux sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion, fréquemment prescrits conjointement à visée antihypertensive, néphroprotectrice et cardiaque.

La survenue des AB pourrait varier suivant les molécules de gliptine.

Le bilan à réaliser est le dosage du C1-inhibiteur (pondéral et fonctionnel), c3 C4 CH50, C1q, ac antiC1-q. Ce bilan est normal dans cette situation.

Deux études récentes de pharmacovigilance, une étude rétrospective cas témoin ont montré une augmentation du risque de survenue de PB. Toutes les gliptines sont concernées, ce qui suggère un effet de classe avec un sur-risque pour la vildagliptine. Actuellement, il n'existe pas d'algorithme décisionnel consensuel. Si la gliptine n'est pas indispensable, celle-ci doit être arrêtée et le traitement de la PB instaurée.

En cas de nécessité d'une gliptine, faire un switch par une autre gliptine (par exemple, la sitagliptine en l'absence d'insuffisance rénale), poursuivre la gliptine et traiter la PB.

## Une question fondamentale pour les dermatologues pratiquant ou non l'allergologie : Comment tester ? Qui tester ? Comment interpréter les tests ?

Le Dr Scherrer Hofmeier a commencé par la technique des pricks tests. Ces tests sont très sensibles et donnent un résultat en 20 minutes. Plusieurs études ont été réalisées concernant la technique de réalisation : les lancettes donnent de meilleurs résultats que les aiguilles car elles sont plus faciles à manipuler et sont moins traumatisantes. Concernant le témoin positif, l'histamine est à privilégier par rapport à la codéine. Les tests sont à réaliser sur les avant-bras car la densité de mastocytes

y est plus importante que sur d'autres localisations (144/mm<sup>2</sup>), rendant les tests plus fiables. Concernant les tests aux médicaments, une standardisation des pratiques est nécessaire et l'utilisation de flacons pré-remplis est à privilégier pour la dilution du médicament afin d'obtenir une concentration médicamenteuse reproductible pour les tests.

Le Dr Avenel-Audran est ensuite intervenue sur l'interprétation difficile des patchs tests dans l'eczéma de contact et notamment sur la difficulté d'interprétation des faux positifs. En effet, lorsque les tests sont positifs (++) ou fortement positifs (+++), le doute n'existe pas. Cependant, lorsque les tests sont douteux ou faiblement positifs, peut se poser la question d'une irritation, d'une réaction purpurine (notamment avec le cobalt), l'effet « savon » ou « shampooing » lorsque les produits personnels sont testés, la réaction bulleuse lorsque le produit testé (à tort !) est caustique, la réaction pustuleuse, la réaction nécrotique, ou vésiculeuse non allergique. Afin d'éviter les irritations, il vaut mieux privilégier les allergènes standardisés et s'aider du livre de De Groot pour les dilutions des produits personnels.

Le Dr Waton est intervenue concernant les faux négatifs. Les tests allergologiques peuvent être faussement négatifs s'ils sont réalisés trop tôt après la poussée, ou trop tard (perte des lymphocytes mémoires). Les dermocorticoïdes doivent être arrêtés sept jours avant (sur la zone des tests), la corticothérapie générale doit être arrêtée quatre semaines avant ou diminuée sous 20 mg/j. Il n'existe pas de données sur la réalisation des tests sous immunosuppresseurs. Les tests doivent être posés sur la partie supérieure du dos, sauf en cas d'érythème pigmenté fixe où les tests doivent être posés sur la pigmentation cicatricielle. Les tests doivent être lus à 48 heures (au moins 20 minutes après avoir enlevé les patchs) et à 96 heures, parfois à J7 pour les allergies aux corticoïdes notamment. En cas de fort doute sur un test faussement négatif, des tests d'applications répétées peuvent être réalisés.

## Les dermatoses de contact atypiques

Le Dr Milpied-Homsy a rappelé que si l'eczéma de contact restait l'aspect clinique majoritaire, d'autres aspects plus trompeurs existaient notamment :

- les dermites de contact à type d'érythème polymorphe notamment avec les allergènes puissant (PPD, végétaux, médicaments topiques, huiles essentielles, etc.) ;
- les dermites lichénoides de contact (médicaments topiques, tatouage, DMF, méthylisothiazolinone, etc.) ;
- les dermites purpurines et pigmentaires de contact (colorants après textiles, résines époxy, cobalt, etc.) ;

- les dermatites de contact lymphomatoides pouvant mimer cliniquement et histologiquement un mycosis fongoïde (métaux, PPD, DMF, méthylisothiazolinone)
- les dermatites granulomateuses (tatouages).

## Les dermatites allergiques de contact des métiers du bois

Le Dr Cleenewerck a passé en revue les différents allergènes impliqués chez les professionnels travaillant dans le bois :

- les végétaux (essences de bois, frullania, lichens, propolis) ;
- les produits fongicides ou insecticides de traitements du bois (pyréthrinoides, azoles, carbamates, ammonium quaternaires) ;
- les résines époxy (peintures, vernis, colles) et les biocides ;
- les métaux ;
- les agents vulcanisateurs du caoutchouc ;
- les cosmétiques (savons de lavage des mains, crèmes de protection).

Les principales causes d'urticaire de contact chez ces professionnels sont les chenilles processionnaires et les bois tropicaux (Obéché et Méranti).

## Toxidermie aux antituberculeux

L'allergie aux antituberculeux est rare mais on observe souvent des rashes maculo-papuleux dans 5 à 10 % des cas. Les allergies sont majorées chez les patients infectés par le VIH. Les quatre médicaments (rifampicine, isoniazide, éthambutol et pyrazinamide) peuvent être incriminés. Parmi les réactions allergiques, les hypersensibilités immédiates sont rares, les hypersensibilités retardées sont plus fréquentes allant du simple exanthème maculo-papuleux, au DRESS en passant par les érythèmes pigmentés fixes. La conduite à tenir n'est pas aisée mais commence par l'arrêt des quatre antituberculeux en cas de réaction grave, la discussion avec l'infectiologue et/ou le pneumologue et la réalisation de tests allergologiques et des réintroductions médicamenteuses prudentes. Les traitements antituberculeux de deuxième intention peuvent être utilisés dans l'intervalle.

## Actualités thérapeutiques dans la dermatite atopique

Après un long moment sans innovation thérapeutique, de nombreuses biothérapies commencent à émerger dans la dermatite atopique. Le premier d'entre eux, dont le remboursement est imminent, est le dupilumab – anti-IL4R et anti-IL13R – indiqué dans les dermatites atopiques modérées à sévères après échec ou contre-indication de la ciclosporine. Son principal effet indésirable est la conjonctive allergique qui survient dans 8 % à 38 % des cas.

D'autres biothérapies sont en cours d'étude dont le tralokinumab (anti-IL13), le némolizumab (anti-IL31) ou encore le fézakinumab (anti-IL22). Les anti-PDE4 et les inhibiteurs de JAK donnent également des résultats intéressants.

## Allergie de contact dans la dermatite atopique

Une méta-analyse récente montre que, contrairement à une idée reçue, le risque de sensibilisation n'est que très peu augmentée chez les adultes présentant une DA par rapport à la population générale (OR 1,54, significatif) et le sur-risque est encore moins important chez l'enfant atopique. Quel patient atopique tester ?

- les patients ayant une dermatite atopique avec une atteinte particulière (visage, main, chéilite, paupière) ;
- les dermatites atopiques avant traitement systémique ;
- les dermatites atopiques résistantes au traitement ou avec récurrence fréquente (allergie aux dermocoïdes ?)

## Implants orthopédiques : qui et quoi tester ?

Les implants orthopédiques sont composés d'un alliage de métaux (Nickel, Chrome, Cobalt, ou autres), d'un ciment (contenant du peroxyde de benzoyle, du polyméthacrylate de méthyle et de N, N-diméthyl-p-toluidine) et d'un ou plusieurs antibiotiques (gentamycine, tobramycine ou vancomycine). Les allergiques aux implants sont rares. Qui tester ?

- en pré-opératoire : les patients ayant un facteur de risque à l'interrogatoire (allergie aux métaux, aux acrylates, etc.) ;
- en post-opératoire : les patients présentant une complication lorsque toutes les autres étiologies ont été éliminées (infection, descellement, etc.) ou lorsqu'il existe une éruption cutanée en regard.

## Toxicité des ingrédients cosmétiques

Cette présentation très complète a passé en revue les différentes complications des ingrédients en cosmétiques notamment les risques des perturbateurs endocriniens à la fois sur l'homme mais également sur l'environnement (coraux et faune marine pour les filtres solaires), les ingrédients dont la fabrication est très polluantes, les ingrédients plus à risque de provoquer une irritation. Les intervenants ont également insisté sur la nouvelle mode du « bio » et du « do-it-yourself » et des risques encourus.

Ils ont également mis en garde contre les cosmétiques « sans » (« sans parfum, sans parabens... »), des cosmétiques « hypoallergéniques » et des différentes labels « bio », « éco », etc. qui pouvaient contenir de nombreux produits non bio ou même chimique parfois allergisants.

## Dermatites de contact des pieds

Les eczéma des pieds sont une cause fréquente de consultation. Après avoir éliminé un diagnostic différentiel (mycose, dyshidrose, psoriasis, etc.), on peut se poser la question d'un eczéma de contact allergique aux chaussures : le Chrome qui est un agent tannant du cuir, les agents vulcanisateurs du caoutchouc (thiuram mix, mercapto mix, mercapto-benzothiazole), les colles (résine de para-test-butylphénylformaldéhyde), le Nickel contenu dans les boucles de chaussures, les thiourées dans les chaussures en néoprène ou le diméthylfumarate qui est contenu dans les chaussures venues de Chine.

## Allergies à la propolis : quand y penser ? (C. Pecquet)

Très en vogue en cosmétique, dans les produits dits « bio », en médication topique ou per os, la propolis peut entraîner des sensibilisations pouvant prendre des aspects cliniques très divers auxquels il faut savoir penser.

### La substance

C'est une résine de couleur jaune à brun, produite par les abeilles à partir de leur récolte de produits balsamiques prélevés sur les bourgeons d'arbres (surtout les peupliers), et modifiées par leurs sécrétions et enzymes salivaires.

Cette substance est utile pour le colmatage de la ruche et l'embaumement des prédateurs.

### Utilisation humaine

Pour l'homme, les utilisations sont variées, telles que : vernis (par exemple les violons Stradivarius), recherche de propriétés antiseptiques ou immunostimulantes, compléments alimentaires, cosmétiques, produits « bio », applications traditionnelles, etc.

### La composition

Elle est complexe et très variable selon la localisation, la saison, l'environnement.

Elle comprend pour environ 50 % des résines et baumes, 35 % de résidus de cire, 5 % de pollens, 5 à 10 % d'huiles essentielles. Mais aussi beaucoup de composés tels que : acides gras, acide caféique, sucres, vitamines, minéraux, débris d'abeilles, etc.

### Aspects cliniques

La forme classique d'allergie à la propolis est l'eczéma de contact, de diagnostic facile sur la zone du contact, en cas d'application en topique. Il peut y avoir des formes aiguës bulleuses et/ou œdémateuses, ou des formes chroniques hyperkératosiques.

Les professions exposées sont les apiculteurs, les luthiers, les violonistes, tout technicien manipulant de la cire d'abeille.

Il faut aussi savoir penser à la propolis devant des eczéma de contact aéroportés : par exemple lors du travail du vernis ; les apiculteurs peuvent être concernés, mais aussi le voisinage des ruches.

On peut avoir lors de la prise per os (solution buccale, bain de bouche, pastilles, dentifrice...) des chéilites aiguës œdémateuses ou chroniques, un eczéma péri buccal, des gingivites, des stomatites, érosives ou bulleuses. L'œdème pharyngo-laryngé fatal est exceptionnel.

Les formes les plus trompeuses par contact sont des aspects de lymphome cutané, ou des aspects d'eczéma à type d'érythème polymorphe. Les formes trompeuses par ingestion se présentent sous forme d'érythème pigmenté fixe, ou d'eczéma généralisé.

### Sur le plan des allergènes

Il s'agit de divers esters de l'acide caféique.

Comment interpréter la positivité du test au *Myroxylon Pereirae* (MP, ex-baume du Pérou) : si MP +, propolis est + dans environ 70 % des cas ; si propolis est +, MP est + dans environ un tiers des cas. Ainsi, le seul test au MP est insuffisant pour détecter l'allergie à la propolis.

### Conclusion

Il existe une confusion entre cire et propolis. Il faut souligner la possibilité de contamination par de la propolis du miel et de la cire d'abeille. C'est ainsi que tout produit ou cosmétique au miel ou à la cire d'abeille peut être contaminé par de la propolis et donc en contenir... et créer des problèmes potentiels.

### Étude des profils de patients répondeurs et non répondeurs au traitement par omalizumab dans l'urticaire chronique spontanée (UCS). (D'après la communication de Julie Castagna)

L'omalizumab (OMZ) est indiqué en troisième intention dans les urticaires chroniques spontanées (UCS) sévères résistantes au traitement anti-H1 à quatre fois la dose AMM, ce qui représente 5 à 10 % des patients.

Or, on constate une absence d'efficacité chez 7 à 48 % des patients selon les études, ce qui n'est pas sans poser un problème médico-économique au plan du rapport coût/efficacité.

Il n'existe pas de marqueur prédictif clinique ou biologique de la réponse au traitement par OMZ. D'où l'intérêt d'étudier et de comparer les profils de patients selon leur réponse au traitement, afin de rechercher des facteurs prédictifs de réponse ou d'absence de réponse.

L'étude de ce type de patients a été faite entre 2013 et 2016 : 56 patients ont été inclus, 42 femmes

et 14 hommes. Parmi eux, 46 répondeurs (82 %), 10 non répondeurs (18 %). La réponse était appréciée sur un score UAS7 = 0, ou diminué de plus de 80 % à M1, M3 ou M6.

Parmi les 46 répondeurs, on pouvait distinguer 38 répondeurs spontanés, et 8 répondeurs après optimisation du traitement par rapprochement des injections ou augmentation de la dose.

Ont été trouvés comme facteurs prédictifs de non-réponse au traitement :

- IMC  $\geq$  à 30 kg/m<sup>2</sup>, soit l'obésité selon l'OMS :
- 40 % des non-répondeurs, vs. 13 % des répondeurs, OR = 8,22.
- Aggravation de l'UCS à l'initiation du traitement par OMZ :
- 30 % des non-répondeurs, vs 6,5 % des répondeurs, OR = 12,33.
- 100 % des non-répondeurs étaient des femmes.

Facteurs suspects d'être associés à une moins bonne sensibilité au traitement par OMZ et nécessitant une optimisation :

- Score d'activité de la maladie plus élevé : UAS7 médian de 35 chez les répondeurs après adaptation de la dose, vs. 28 chez les répondeurs spontanés.

- Taux de D-Dimères plus bas : médiane à 440 chez les répondeurs après adaptation de dose, vs. 686 chez les répondeurs spontanés.

Discussion : On savait que le syndrome métabolique est plus fréquent chez ces patients que dans la population générale, et cette étude semble montrer qu'un IMC  $\geq$  30 serait un facteur de risque de non-réponse à l'OMZ. Il n'y a pas de lien avec la nécessité d'optimiser le traitement.

Un taux bas de D-Dimères (inférieur à 500) serait un facteur de risque de non-réponse au traitement par OMZ, et serait prédictif de la nécessité d'optimiser le traitement.

Sachant que le sexe féminin est plus à risque de non réponse au traitement par OMZ, on peut se poser le rôle des hormones dans cette pathologie.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.