

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 02 juillet 2018 à POITIERS
par Monsieur PATOUT Marc-Antoine
né le 20/12/1990

Les principales dermatoses vésiculeuses rencontrées au comptoir,
du nouveau-né à l'âge adulte

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Monsieur DELOFFRE Clément, Maître de conférences associé
Monsieur PAYRO Romain
Mademoiselle LEGROS Mélanie

Directeur de thèse : Monsieur DELOFFRE Clément



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- SIMMONDS Kévin

Poste d'ATER

- JUIN Camille

Poste de Doctorant

- BERNARD Clément
- DOUMAS Manon

Remerciements

A Monsieur le Professeur Fauconneau Bernard,

Qui me fait l'honneur de présider cette thèse, avec mes remerciements veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux et ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Deloffre Clément,

Qui a dirigé cette thèse, merci de vous être rendu disponible, attentif et présent pour me guider au cours de ce travail malgré vos occupations aussi bien professionnelles que personnelles, pour lesquelles je me permet de vous féliciter et vous souhaite beaucoup de bonheur.

A Romain,

Mon ami, merci d'avoir été présent tout au long de ces années d'études, pour nos rendez-vous hebdomadaires qui ont marqué les prémices d'une amitié maintenant scellée depuis plus de 9 ans au prix de nombreux rires et mots d'amour. Je suis heureux de remarquer que tu es là dans tous les moments importants de ma vie, maintenant membre de mon jury de thèse et bientôt, témoin de mon mariage.

A Gérard et Geneviève,

Ces remerciements seraient incomplets si je ne vous en adressaient pas, à vous qui m'avez fait faire mes premiers pas dans le milieu de la pharmacie et qui m'avez fait découvrir l'ampleur de la culture bourguignonne. Ces mois passés à vos côtés ont été d'une très grande richesse pour moi, aussi bien sur le plan professionnel que personnel et je tenais à vous en faire part à nouveau en vous disant merci et en vous exprimant mon amour.

A mes parents,

Qui ont été présents, tout au long de ces années d'études, qui m'ont aidé, m'ont épaulé et soutenu dans mes prises de décision, je vous dois énormément, pour ne pas dire tout, et ce que je suis aujourd'hui, je vous le dois aussi. Vous m'avez, non seulement, permis de travailler mais aussi octroyer le temps dont j'avais besoin pour cette rédaction et je m'excuse de l'aide que je n'ai pas pu vous apporter récemment. J'ai hâte de pouvoir retravailler avec vous. Je vous aime

A ma future femme,

Comment trouver les mots pour te remercier d'être présente à mes côtés depuis bientôt 8 ans, te remercier d'avoir été là pendant les longues périodes d'exams et très longues périodes de rédaction de thèse, te remercier de m'aider, de m'épauler, te remercier pour tout ce que tu m'apportes et, on ne le dira jamais assez, te remercier de me supporter au quotidien. Je n'aurai jamais été comme je suis si je ne t'avais pas rencontrée et je peux affirmer avec certitude que je suis l'homme le plus heureux de pouvoir t'appeler ma femme dans peu de temps. Je t'aime

« Ce qu'il y a de plus profond dans l'homme c'est la peau. »
Paul Valéry

Table des matières

Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des abréviations, des sigles et des acronymes.....	10
Introduction.....	11
Première partie : Généralités sur la peau et ses lésions.....	12
<u>I-Rôles & structure du revêtement cutané.....</u>	13
I-1-Rôles et variations régionales.....	13
I-2-D'un point de vue structurel.....	13
I-2-1-L'épiderme.....	13
I-2-1-1-Les kératinocytes : une population cellulaire majoritaire.....	14
I-2-1-2-Les mélanocytes, acteurs de la pigmentation cutanée.....	16
I-2-1-3-Les cellules de Langherans : des agents responsables de l'immunité.....	17
I-2-1-4-Les cellules de Merkel : des cellules neuro-endocrines responsables du toucher.....	17
I-2-1-5-La flore cutanée.....	18
I-2-2-La jonction dermo-épidermique.....	19
I-2-3-Le derme.....	19
I-2-3-1-Les populations cellulaires du derme.....	20
I-2-3-2-La matrice extracellulaire.....	21
I-2-3-3-La matrice extrafibrillaire.....	22
I-2-4-L'hypoderme.....	22
I-2-5-Quelques annexes cutanées.....	22
I-2-5-1-Les glandes sudoripares.....	23
I-2-5-2-Les follicules pilo-sébacés.....	23
I-2-5-3-Les phanères.....	24
<u>II-Différencier les principales lésions élémentaires.....</u>	25
II-1-Les lésions primaires.....	25
II-1-1-Les lésions visibles non palpables.....	25
II-1-2-Les lésions palpables.....	25
II-1-2-1-Les lésions palpables à contenu solide.....	25
II-1-2-1-1-Les papules.....	25
II-1-2-1-2-Les nodules.....	26
II-1-2-2-Les lésions palpables à contenu liquidien.....	26
II-1-2-2-1-Les vésicules.....	26
II-1-2-2-2-Les bulles.....	27
II-1-2-2-3-Les pustules.....	27
II-1-3-Les altérations de la surface cutanée.....	27
II-1-3-1-Les squames.....	27
II-1-3-2-Les kératoses.....	27

II-2-Les lésions secondaires.....	28
II-2-1-Les croûtes.....	28
II-2-2-Les cicatrices.....	28
II-2-3-La sclérose.....	28
II-2-4-Les pertes de substances cutanées.....	28
II-2-5-L'impétiginisation.....	29
II-3-Morphologie secondaire.....	29
II-4-Identification des lésions à collection liquidienne.....	29
II-4-1-Examen clinique.....	29
II-4-2-Interrogatoire à mener au comptoir.....	30

Deuxième partie : Les principales dermatoses vésiculeuses rencontrées au comptoir du nouveau-né à l'âge adulte.....32

<u>I-Naître, grandir, contracter la varicelle.....</u>	33
I-1-Physiopathologie et épidémiologie.....	33
I-1-1-Les Herpesvirus de l'homme.....	33
I-1-2-Histoire naturelle de l'infection.....	33
I-1-3-Contagiosité et épidémiologie de la varicelle.....	35
I-1-3-1-Viabilité et contagiosité.....	35
I-1-3-2-Epidémiologie.....	35
I-2-Manifestations cliniques et diagnostic.....	36
I-2-1-Manifestation clinique d'une éruption caractéristique.....	36
I-2-2-Diagnostic positif.....	36
I-2-3-Diagnostic biologique.....	36
I-3-Complications et formes graves.....	37
I-3-1-La surinfection bactérienne secondaire des lésions.....	37
I-3-2-La pneumopathie varicelleuse.....	37
I-3-3-Les complications neurologiques.....	37
I-3-4-Les formes profuses.....	38
I-3-5-Les sujets concernés.....	38
I-3-5-1-Les personnes immunocompétentes à risques.....	38
I-3-5-2-L'immunodéprimé.....	38
I-3-5-3-Le cas particulier de la femme enceinte.....	39
I-3-5-3-1-La varicelle maternelle.....	39
I-3-5-3-2-Les situations à risque pour l'enfant.....	39
I-3-5-3-3-Conduite à tenir en cas de contage varicelleux avant terme.....	41
I-4-Prise en charge.....	42
I-4-1-Sur le plan local : le traitement des lésions.....	42
I-4-2-Les règles d'hygiène.....	42
I-4-3-Prise en charge du prurit.....	43
I-4-4-Prise en charge de la fièvre et risque de l'automédication.....	43
I-4-5-Traitements complémentaires.....	44
I-4-6-Prise en charge des formes graves ou compliquées : place des antiviraux.....	44
I-5-Prophylaxie.....	45
I-5-1-La protection collective.....	45
I-5-2-La prévention vaccinale.....	45

II-Le zona	47
II-1-Epidémiologie	47
II-2-Physiopathologie	47
II-3-Clinique et diagnostic	47
II-3-1-Manifestations cliniques	47
II-3-2-Facteurs de risque de survenue d'un zona	49
II-3-3-Diagnostic positif	49
II-3-4-Diagnostic différentiel	50
II-4-Complications et formes graves	50
II-4-1-Complications	50
II-4-2-Formes graves	50
II-4-3-Les formes selon l'âge	51
II-5-Prise en charge	52
II-5-1-Prise en charge de la phase aiguë	52
II-5-2-Prise en charge des douleurs post-zostériennes	52
II-5-3-Place des antiviraux	54
II-6-Prévention vaccinale	55
III-L'infection à Herpes Virus Simplex	56
III-1-Epidémiologie	56
III-2-Histoire naturelle de l'infection	58
III-2-1-Phylogénèse des virus	58
III-2-2-Physiopathologie	58
III-2-3-Excrétion virale et transmission	59
III-2-3-1-Transmission par contact direct	59
III-2-3-2-Résistance physico-chimique, viabilité et transmission par contact indirect	60
III-2-3-3-Transmission mère-enfant	61
III-3-Expressions cliniques	62
III-3-1-Primo-infection herpétique	62
III-3-1-1-Les formes inapparentes	62
III-3-1-2-Les primo-infections de l'herpès oro-facial	62
III-3-1-3-Les primo-infections de l'herpès génital	63
III-3-2-Les récurrences	63
III-3-3-Les autres formes symptomatiques	64
III-3-3-1-L'herpès cutané localisé	64
III-3-3-2-L'herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact	65
III-3-4-Les formes graves	65
III-4-Diagnostic	66
III-4-1-Moyens diagnostics	66
III-4-1-1-Diagnostic direct	66
III-4-1-2-Diagnostic indirect : les tests sérologiques	67
III-4-2-Examens cliniques et virologiques dans le diagnostic de l'infection herpétique	67
III-4-3-Diagnostic différentiel	68
III-5-Prise en charge	68
III-5-1-Moyens thérapeutiques	68

III-5-2-Stratégie thérapeutique.....	68
III-5-2-1-L'herpès oro-facial.....	68
III-5-2-1-1-Prise en charge de la primo-infection.....	68
III-5-2-1-2-Prise en charge des récurrences.....	69
III-5-2-1-3-Autres mesures pour la prise en charge de l'herpès labial.....	70
III-5-2-2-L'herpès génital.....	72
III-5-2-2-1-Prise en charge de la primo-infection.....	72
III-5-2-2-2-Prise en charge des récurrences.....	73
IV-Le syndrome pieds-mains-bouche.....	74
IV-1-L'agent étiologique.....	74
IV-1-1-Taxonomie.....	74
IV-1-2-Structure, viabilité et résistance physico-chimique du virion.....	75
IV-1-3-Cycle viral.....	75
IV-1-4-Facteurs de virulence.....	76
IV-1-5-Pouvoirs pathogènes des entérovirus et importance en médecine humaine.....	77
IV-2-Physiopathologie et contagiosité.....	78
IV-2-1-Propagation virale.....	78
IV-2-2-Modes de transmission et contagiosité.....	78
IV-3-Epidémiologie des entérovirus.....	79
IV-3-1-En France, le Réseau de Surveillance des Entérovirus.....	79
IV-3-2-A l'échelle mondiale, zoom sur l'EV-71.....	80
IV-4-Expression clinique du syndrome pieds-mains-bouche.....	81
IV-5-Complications.....	82
IV-5-1-La déshydratation.....	82
IV-5-2-L'atteinte des ongles.....	83
IV-5-3-Les complications neurologiques.....	83
IV-5-4-Les complications cardio-pulmonaires.....	84
IV-5-5-Les autres complications.....	84
IV-5-6-Populations concernées.....	84
IV-6-Diagnostic.....	85
IV-6-1-Diagnostic clinique.....	85
IV-6-2-Diagnostic biologique.....	85
IV-6-3-Diagnostic différentiel.....	86
IV-7-Prise en charge.....	86
IV-7-1-Prise en charge symptomatique.....	86
IV-7-2-L'avancée thérapeutique : vers une utilisation des antiviraux.....	87
IV-8-Prophylaxie.....	88
IV-8-1-Prévention collective.....	88
IV-8-2-Lutte contre les formes graves, vers une prévention vaccinale.....	88
V-La dermatite atopique : eczéma d'une peau atopique.....	90
V-1-Définition et épidémiologie.....	90
V-1-1-Définition.....	90
V-1-2-Epidémiologie.....	91
V-2-Génèse de la dermatite atopique.....	93

V-2-1-Dermatite atopique extrinsèque vs dermatite atopique intrinsèque.....	93
V-2-2-Physiopathologie et immunopathologie.....	93
V-2-2-1-Importance des anomalies de la barrière cutanée : l'héritage génétique.....	94
V-2-2-2-Immunopathologie.....	95
V-2-2-2-1-Rappel sur les cellules de l'immunité.....	95
V-2-2-2-2-Profil immunologique de la dermatite atopique.....	96
V-2-2-2-3-Hyperactivité du système immunitaire sous l'action de facteurs environnementaux.....	97
V-2-2-2-3-1-Phase de sensibilisation.....	98
V-2-2-2-3-2-Phase d'expression : le développement des lésions.....	100
V-2-2-2-3-3-Régulation de l'inflammation cutanée.....	101
V-3- Manifestations cliniques, aspect et topographie	102
V-3-1-Chez le nourrisson et jeune enfant de moins de deux ans	102
V-3-2-Chez l'enfant de plus de deux ans.....	104
V-3-3-Chez l'adolescent et l'adulte.....	105
V-4-Diagnostic.....	105
V-4-1-L'interrogatoire.....	105
V-4-2-Le diagnostic clinique	105
V-4-3-Les examens complémentaires.....	106
V-4-4-Diagnostic différentiel.....	106
V-4-4-1-La gale.....	106
V-4-4-2-L'eczéma de contact.....	107
V-4-4-3-Psoriasis du nourrisson.....	107
V-4-4-4-Dermite séborrhéique.....	107
V-4-4-5-Déficits immunitaires.....	107
V-5-Scores de gravité et échelle de qualité de vie.....	107
V-5-1-Le SCORAD.....	108
V-5-2-Echelles de qualité de vie.....	108
V-6-Evolution de la dermatite atopique.....	109
V-6-1-Evolution globale.....	109
V-6-2-Complications.....	109
V-6-2-1-Surinfections bactériennes ou virales.....	109
V-6-2-2-Retard de croissance.....	110
V-6-2-3-Complications ophtalmologiques.....	110
V-6-2-4-Eczéma de contact.....	111
V-7-Prise en charge.....	111
V-7-1-Traitements d'attaque en phase de poussée.....	112
V-7-1-1-Les dermocorticoïdes.....	112
V-7-1-1-1-Mode d'action et propriétés.....	112
V-7-1-1-2-Effets secondaires attendus.....	114
V-7-1-1-3-Contre-indications.....	115
V-7-1-1-4-Classification et spécialités disponibles en France.....	116
V-7-1-1-5-Interêt et place dans la stratégie thérapeutique.....	117
V-7-1-1-6-Modalités d'utilisation.....	118
V-7-1-1-6-1-Choix du dermocorticoïde.....	118
V-7-1-1-6-2-Quantification et modalités d'application.....	119
V-7-1-1-6-3-Durée de traitement et schéma thérapeutique.....	120

V-7-1-2-Les inhibiteurs de la calcineurine.....	121
V-7-1-2-1-Mécanisme d'action et pharmacocinétique.....	121
V-7-1-2-2-Effets secondaires.....	122
V-7-1-2-3-Interêt du Protopic® : indications et place dans la stratégie thérapeutique.....	123
V-7-1-2-4-Modalités d'utilisation.....	124
V-7-1-3-Les antihistaminiques oraux.....	125
V-7-1-4-Les antiseptiques et antibiotiques locaux et systémiques.....	125
V-7-2-Mesures adjuvantes et moyens de prévention des poussées.....	126
V-7-2-1-Les mesures validées.....	126
V-7-2-1-1-Les émoullients en traitement d'entretien de référence.....	126
V-7-2-1-2-Prise en charge psychologique.....	129
V-7-2-2-Les mesures non validées.....	129
V-7-2-2-1-Les probiotiques.....	130
V-7-2-2-2-L'homéopathie.....	132
V-7-2-2-3-La phytothérapie.....	132
V-7-2-2-4-Les cures thermales.....	132
V-7-2-2-5-Les médecines d'exercice particulier.....	132
V-7-2-2-6-Les herbes chinoises.....	132
V-7-3-L'éducation thérapeutique.....	132
V-7-3-1-Définition et mise en place.....	132
V-7-3-2-Interêt dans la prise en charge.....	133
V-7-3-3-Education thérapeutique de la dermatite atopique.....	134
V-7-3-3-1-Compréhension et adhésion au traitement.....	134
V-7-3-3-2-Lutte contre la corticophobie.....	134
V-7-3-3-3-Mesures de la vie quotidienne.....	135
V-7-3-3-4-Le régime alimentaire et l'éviction.....	136
V-8-La dermatite atopique sévère et les traitements d'exception.....	137
V-8-1-Définition de la dermatite atopique sévère.....	137
V-8-2-Les traitements d'exception.....	137
V-8-2-1-La photothérapie.....	137
V-8-2-2-Les immunosuppresseurs.....	139
V-8-2-3-Les autres traitements.....	139
<u>VI-L'eczéma de contact allergique.....</u>	141
VI-1-Physiopathologie.....	141
VI-2-Tableau clinique et diagnostic.....	142
VI-2-1-Diagnostic clinique positif.....	142
VI-2-1-1-Forme typique : eczéma aiguë.....	142
VI-2-1-2-Formes cliniques.....	143
VI-2-1-2-1-Formes chroniques.....	143
VI-2-1-2-2-Formes topographiques.....	143
VI-2-1-2-3-Formes symptomatiques.....	144
VI-2-1-2-4-Photoallergies.....	144
VI-2-2-Diagnostic différentiel.....	144
VI-3-Recherche étiologique.....	145
VI-3-1-Moyens de recherche.....	145

VI-3-1-1-L'examen clinique : analyse de la topographie.....	145
VI-3-1-2-L'interrogatoire : déterminer les circonstances d'apparition et la chronologie.....	145
VI-3-1-3-Les tests épicutanés.....	146
VI-3-2-Les principaux agents étiologiques.....	148
VI-4-Complications.....	149
VI-5-Prise en charge.....	150
VI-5-1-Eviction de l'allergène.....	150
VI-5-2-Traitement symptomatique.....	150
VI-5-3-Dans le milieu professionnel.....	151

Troisième partie : Orientation diagnostique des principales lésions à collection liquidienne et conduites à tenir à l'officine face aux principales dermatoses vésiculeuses.....152

I-Tableaux des lésions à collection liquidienne, orientation diagnostique et conduites à tenir..... 153

I-1-Tableau des vésicules de survenue aiguës.....	154
I-2-Tableau des vésicules de survenue chronique.....	155
I-3-Tableau des lésions bulleuses.....	156
I-4-Tableau des lésions pustuleuses.....	157

II-Résumé des conduites à tenir face aux principales dermatoses vésiculeuses..... 158

II-1-Conduite à tenir face à un cas de varicelle.....	158
II-2-Conduite à tenir face à un cas de zona.....	159
II-3-Conduite à tenir face à un cas d'infection à Virus Herpes Simplex.....	160
II-3-1-Cas de l'herpès oro-facial.....	160
II-3-2-Cas de l'herpès génital.....	161
II-4-Conduite à tenir face à un cas de syndrome Pieds-Mains-Bouche.....	162
II-5-Recommandations de traitement de la dermatite atopique.....	163
II-6-Conduite à tenir devant un cas d'eczéma de contact allergique.....	165

Conclusion..... 166

Bibliographie..... 168

Annexe 1..... 176

Serment Gallien..... 177

Résumé..... 178

Liste des tableaux

Tableau 1	Les 6 phototypes cutanés.....	16
Tableau 2	Les différentes formes de lésions uniques et l'agencement des amas de lésions.....	29
Tableau 3	Les Herpesvirus pathogènes de l'homme , Classement ICTV 2011.....	33
Tableau 4	Proposition homéopathique dans la prise en charge de la varicelle.....	44
Tableau 5	Indications et posologies des inhibiteurs des herpesviridae.....	54
Tableau 6	Les différents mode d'exposition du nouveau-né au virus HSV lors de l'accouchement.....	61
Tableau 7	Comparaison entre les différentes caractéristiques des récurrences de l'herpès labial et génital.....	64
Tableau 8	Les différentes formes d'herpès néonatal.....	65
Tableau 9	Pourcentage de cas où le virus a été isolé au cours d'une étude en fonction du stade des lésions.....	66
Tableau 10	Stratégie diagnostique de l'herpès cutanéomuqueux en fonction du terrain.....	67
Tableau 11	Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse de la primo-infection de l'herpès oro-facial.....	68
Tableau 12	Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse des préventions de récurrences de l'herpès oro-facial.....	69
Tableau 13	Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse de la primo-infection de l'herpès génital.....	72
Tableau 14	Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse des préventions de récurrences de l'herpès génital.....	73
Tableau 15	Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse curative des récurrences de l'herpès génital.....	73
Tableau 16	Sérotypes d'entérovirus classés par espèce d'après le classement de l'ICTV.....	74
Tableau 17	Les différents risques pour le fœtus lors d'une infection maternelle par un entérovirus.....	84
Tableau 18	Critères diagnostics de la dermatite atopique.....	105
Tableau 19	Principaux signes d'appel des manifestations associées à la DA et tests allergologiques réalisables.....	106
Tableau 20	Sévérité de la dermatite atopique en fonction du SCORAD.....	108
Tableau 21	Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation.....	114
Tableau 22	Classifications Française et internationale des dermocorticoïdes.....	116
Tableau 23	Dermocorticoïdes non associés actuellement disponibles en France.....	116
Tableau 24	Principaux usages et contre-indications ou précautions d'emploi des DC en fonction de leur niveau d'activité.....	118
Tableau 25	Formes galéniques des DC utilisées dans la DA et principales caractéristiques	119
Tableau 26	Correspondance du nombre d'unité phalangelette en fonction de la surface à traiter et de l'âge.....	120
Tableau 27	Recommandations pour le bon usage de Protopic® en fonction des situations.....	125
Tableau 28	Exemple de composants couramment retrouvés dans la formulation des émoullients et agents hydratants et leurs utilités.....	126
Tableau 29	Les différentes formes galéniques : avantages et utilisations	127
Tableau 30	Conseils d'application des émoullients en fonction de la zone corporelle.....	128
Tableau 31	Les gestes à éviter et ceux à adopter pour l'hygiène de la peau atopique.....	135
Tableau 32	Principaux effets indésirables en cas de photothérapie et puvathérapie et conduite à tenir.....	137
Tableau 33	Manifestations cliniques en fonction de la dissémination de l'allergène et principaux allergènes en cause.....	142
Tableau 34	Eléments de diagnostic différentiel entre dermatite de contact et dermite d'irritation.....	144
Tableau 35	Lecture de la réponse cutanée aux tests standardisés.....	147
Tableau 36	Les principaux allergènes rencontrés dans les pays européens et exemple de leurs utilisations, d'après la batterie standard Européenne.....	148
Tableau 37	Tableau des vésicules de survenue aiguë.....	154
Tableau 38	Tableau des vésicules de survenue chronique.....	155
Tableau 39	Tableau des bulles.....	156
Tableau 40	Tableau des pustules.....	157
Tableau 41	Recommandations de traitement de la dermatite atopique d'après la guideline 2006.....	164

Liste des figures

Figure 1	Les 4 populations cellulaires de l'épiderme.....	13
Figure 2	Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain.....	14
Figure 3	Les populations cellulaires du derme.....	17
Figure 4	Vue tridimensionnelle de la peau et des tissus sous-cutanés.....	19
Figure 5	Section de la peau et des tissus sous-cutanés : les différents récepteurs sensitifs.....	20
Figure 6	Représentation tridimensionnelle des annexes cutanées.....	22
Figure 7	Photomicrographie d'une glande sudoripare eccrine sectionnée (220x)	23
Figure 8	Représentation schématique d'un follicule pilo-sébacé.....	23
Figure 9	Les différents types de follicules pilo-sébacés.....	24
Figure 10	Répartition des différents types de follicules pilo-sébacés chez l'homme.....	24
Figure 11	Les différents types de lésions élémentaires en fonction de l'aspect de la collection liquidienne.....	29
Figure 12	Interrogatoire à mener au comptoir dans le cadre d'un diagnostic dermatologique.....	30
Figure 13	Représentation schématique du VZV.....	34
Figure 14	Chronologie de l'infection varicelleuse.....	34
Figure 15	Représentation schématique des dermatomes faciaux	48
Figure 16	Représentation schématique des dermatomes faciaux bis.....	48
Figure 17	Les infections humaines à entérovirus.....	77
Figure 18	Etats de maturation fonctionnels des cellules dendritiques.....	99
Figure 19	Aspect de l'érythème initial chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans atteint de dermatite atopique..	102
Figure 20	Aspect des suintements vésiculaires chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans atteint de dermatite atopique	102
Figure 21	Aspect des excoriations chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans atteint de dermatite atopique..	103
Figure 22	Aspect de la xérose chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans atteint de dermatite atopique	103
Figure 23	Aspect de la lichénification chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans atteint de dermatite atopique	103
Figure 24	L'unité phalangette.....	119
Figure 25	Utilisation des différentes formes galéniques d'émollient en fonction du degré de sécheresse.....	125
Figure 26	Réalisation d'un test épicutané.....	146
Figure 27	Conduite à tenir face à un cas de varicelle.....	158
Figure 28	Conduite à tenir face à un cas de zona.....	159
Figure 29	Conduite à tenir face à un cas d'herpès oro-facial.....	160
Figure 30	Conduite à tenir face à un cas d'herpès génital.....	161
Figure 31	Conduite à tenir face à un cas de syndrome pieds-mains-bouche.....	162
Figure 32	Recommandations de traitement de la dermatite atopique.....	163
Figure 33	Conduite à tenir face à un cas d'eczéma de contact.....	165

Liste des abréviations, des sigles et des acronymes

AAS	acide acétylsalicylique	InVS	Institut national de Veille Sanitaire, intégré dans l'agence nationale de santé publique
Ac	anticorps	IRM	Imagerie par résonance magnétique
ADN	acide désoxyribonucléique	IST	Infection sexuellement transmissible
Ag	antigène	IV	intraveineuse
AGE	acide gras essentiel	JDE	jonction dermo-épidermique
AH1	Antihistaminique anti-H1	KpB	kilobase
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	LCR	liquide céphalo rachidien
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	LPPR	liste des produits et prestations remboursables
ANAEs	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé	LT,B,NK	lymphocyte T,B, Natural Killer
ANSP	Agence Nationale de Santé Publique	NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
AP-1	activator-protein-1	NF-κB	nuclear factor kappa B
ARN	acide ribonucléique	NN	nouveau-né
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu	NR	non remboursé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
CC	couche cornée	Oscour	organisation de la surveillance coordonnée des urgences
CD	cellule dendritique	PCR	de l'anglais : <i>Polymerase Chain Reaction</i> , amplification génique par polymérisation en chaîne
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index	pH	potentiel hydrogène
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès	PMSI	Programme de Médicalisation du Système d'information
CL	cellule de Langherans	PO-SCORAD	Patient Oriented Severity scoring of Atopic Dermatitis
CLA	cutaneous lymphocyte antigen	RCP	résumé des caractéristiques du produit
CM	consultation médicale	Rémic	référentiel en microbiologie médicale
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité	RT-PCR	de l'anglais : <i>Reverse transcriptase polymerase Chain Reaction</i> , amplification génique par polymérisation en chaîne après transcription inverse
CMV	Cytomégalovirus	SA	semaine d'aménorrhée
CNR	Centre National de Référence	SASSAF	Six Area, Six Signs Atopic Dermatitis
CPA	cellule présentatrice d'antigène	SCORAD	Severity scoring Of Atopic Dermatitis
CSP	Code de la Santé Publique	SFD	Société Française de Dermatologie
CV	coxsackie virus	SMR	Service Médical Rendu
DA	dermatite atopique	SNC	système nerveux central
DC	dermocorticoïde	sPMB	syndrome pieds-mains-bouche
DCI	dénomination commune internationale	SSS	<i>staphylococcal scalded skin syndrome</i>
DFI	Dermatitis Family Impact	TCI	Inhibiteur topique de la calcineurine
EASI	Eczema Area and Severity Index	TCR	T cell receptor
EBV	Epstein-barr virus	TGF-β	facteur de croissance transformant-β
EDI	Eczema Disability Index	TNFα	<i>tumor necrosis factor alpha</i>
EI	effet indésirable	UP	unité phalangette
ET	éducation thérapeutique	UV	ultraviolet
EV	entérovirus	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
FVS	Fetal Varicella Syndrom	VZV	varicella-zoster virus
GR	récepteur des glucocorticoïdes		
HAS	Haute Autorité de Santé		
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique		
HECT	Huile essentielle chémotypée		
HHV	Human herpesvirus		
HPST	Hopital Patient Santé Territoire (loi)		
HSV	herpes simplex virus		
ICTV	<i>Internation Committee on Taxonomy of Viruses</i>		
IDQL	Infant's Dermatitis Quality of Life Index		
IFN-γ	interféron γ		
IGA	Investigator's Global Assessment		
IgE, IgM, IgG	Immunoglobuline d'isotype E,M,G		
IL	Interleukine		
Inserm	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale		

Introduction

Les patients rentrent régulièrement dans l'officine à la recherche de l'accessibilité, de la disponibilité et des compétences du pharmacien. Il sera alors du devoir de ce dernier de prodiguer les meilleurs conseils possibles tout en étant parfaitement conscient des limites de son domaine d'intervention ; savoir réorienter au moment adéquat le patient dans le parcours de soins peut s'avérer crucial dans une prise en charge.

Parmi la multitude de pathologies existantes et pour laquelle le savoir et les compétences du pharmacien peuvent être sollicités et mises à l'épreuve on retrouve les pathologies dermatologiques. Versant complexe de la médecine de par sa diversité clinique allant de la « simple » rougeur à la brûlure en passant par tous les intermédiaires possibles et variant selon leurs topographies, aspects, signes associés, modes de survenues aiguës ou chroniques et pouvant également être modifiés au cours du temps par des actions extérieures tel qu'un grattage ou encore une automédication souvent approximative...

De plus, ces caractéristiques sont souvent, pour ne pas dire toujours, individu-dépendantes, tributaires du patrimoine génétique, du statut immunologique, de la constitution ou encore, de l'état cutané du patient.

Ainsi, les eczémas, herpès et autres « petits boutons » sont légions et il en découle une multitude de prises en charges émergentes, pour certaines de conférences de consensus ou résultant pour d'autres parfois plus d'habitudes professionnelles que de véritables recommandations.

Il ne s'agit donc pas ici de traiter de manière exhaustive la dermatologie, la trop grande diversité des lésions touchant la peau ne le permettrait pas, mais plutôt de regrouper les éléments nécessaires à la détection d'une certaine catégorie de dermatoses souvent rencontrée au comptoir : les dermatoses à collection liquidienne et, plus précisément, de rassembler les connaissances majeures sur les plus grandes pathologies vésiculeuses.

Ainsi, les pathologies abordées au cours de ce travail feront, dans un premier temps, non seulement l'objet de rappels physiopathologiques et épidémiologiques mais on abordera également les moyens diagnostics existants, cliniques pour la plupart et faisant intervenir les techniques de biologie pour certains cas précis. On s'attardera alors sur la symptomatologie et les signes généraux parfois associés ainsi que les complications potentielles obligeants alors à des mesures particulières. Enfin, on détaillera les différentes stratégies thérapeutiques de prise en charge incluant à la fois les traitements médicamenteux, prescrits ou non, mais aussi les règles hygiéno-diététiques à dispenser au comptoir.

Dans une profession en constante évolution, le rôle du pharmacien en terme de conseil qu'il soit connexe aux prescriptions ou qu'il s'agisse de règles d'hygiène et/ou de diététique restera à la fois l'une des facettes les plus intéressantes mais aussi peut être l'une des plus complexes du métier.

Première partie : généralités sur la peau et ses lésions

I-Rôles & Structure du revêtement cutané

I-1-Rôles et variations régionales [1]

Pouvant être considéré comme l'organe le plus **étendu** et le plus **lourd** du corps humain, la peau joue plusieurs rôles fondamentaux. Résistante et dotée d'une capacité à se régénérer, elle constitue la première « **barrière** » dynamique de protection du corps. Véritable interface de communication entre l'organisme et l'environnement, elle protège des agressions extérieures, qu'elles soient d'ordre :

- Physiques (facteurs mécaniques, thermiques...),
- Biochimiques (tensioactif, allergènes...)
- Biologiques (agents infectieux...).

Régulant, par la même, le passage de l'**eau** et des **électrolytes**, elle empêche les pertes de fluides corporels tout en représentant une membrane semi-perméable aux liquides extérieurs.

Elle assure également la **thermorégulation** et, de par la richesse et la complexité du système nerveux cutané, nous aide à percevoir les **stimuli** externes, faisant ainsi d'elle un **organe sensoriel** majeur transmettant des informations en tout point du corps sur la température, la douleur, les démangeaisons...

De sa localisation va dépendre à la fois son épaisseur (0,1mm au niveau des paupières et jusqu'à 1mm sur la paume des mains et plante des pieds) [1] et son aspect : **glabre** ou **velue**.

I-2-D'un point de vue structurel

De structure complexe, la peau se subdivise en 4 régions superposées les unes aux autres. On distingue ainsi, de la superficie vers la profondeur :

- L'**épiderme**,
- La **jonction dermo-epidermique (JDE)**,
- Le **derme** ;
- L'**hypoderme**.

I-2-1-L'épiderme [1][2]

Histologiquement, l'épiderme est un **épithélium** de revêtement, **stratifié** et **pavimenteux** ne présentant aucun vaisseau sanguin ou lymphatique mais de nombreuses terminaisons nerveuses. On y distingue 4 populations cellulaires différentes :

- Les **keratinocytes**,
- Les **melanocytes**,
- Les **cellules de Langherans (CL)**,
- Les **cellules de Merkel**.

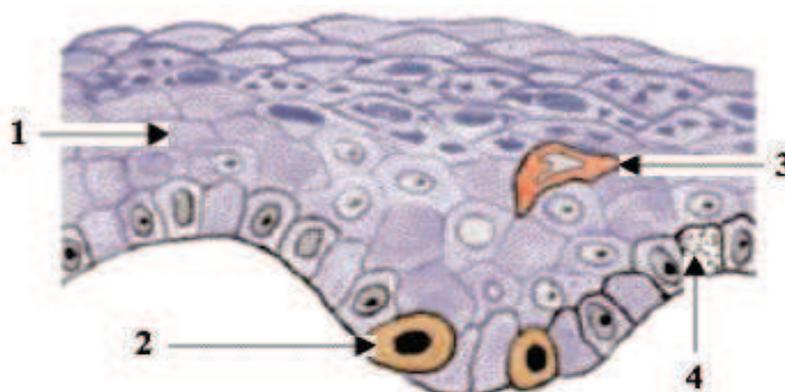


Figure 1 : Les 4 populations cellulaires de l'épiderme

- 1 = Kératinocytes
- 2 = Melanocytes
- 3 = Cellules de Langherans
- 4 = Cellules de Merkel

I-2-1-1-Les kératinocytes : une population cellulaire majoritaire [2][3]

Au sein de ce type de cellules on trouve des **filaments intermédiaires**, fibres protéiques cytoplasmiques (dites intermédiaires en raison de leur diamètre compris entre celui des microtubules et celui des filaments d'actine) stables, résistantes et constituant le cytosquelette de la cellule.

Ainsi, les kératinocytes sont construits de molécules de filaments intermédiaires appelées **kératines** dont on dénombre, à l'heure actuelle, pas moins d'une vingtaine de sortes différentes au sein du corps humain.

Il faut alors distinguer, sur le plan biochimique, les kératines dites acides (type 1) de celles dites basiques (type 2) puisque seuls les hétérodimères de ces deux types de kératines seront capables de se polymériser en filaments intermédiaires.

Les filaments intermédiaires de cellules adjacentes sont en contact via des desmosomes auxquels ils se rattachent, assurant ainsi la cohésion cellulaire.

Les kératines sont en constante évolution morphologique de la profondeur vers la surface, témoin de leur renouvellement permanent et stratifiant ainsi l'épiderme en **4 couches visibles** :

- La couche **basale** dite germinative ;
- La couche **épineuse** ou stratum spinosum ;
- La couche **granuleuse** ou stratum granulosum ;
- La couche **cornée** ou stratum corneum.

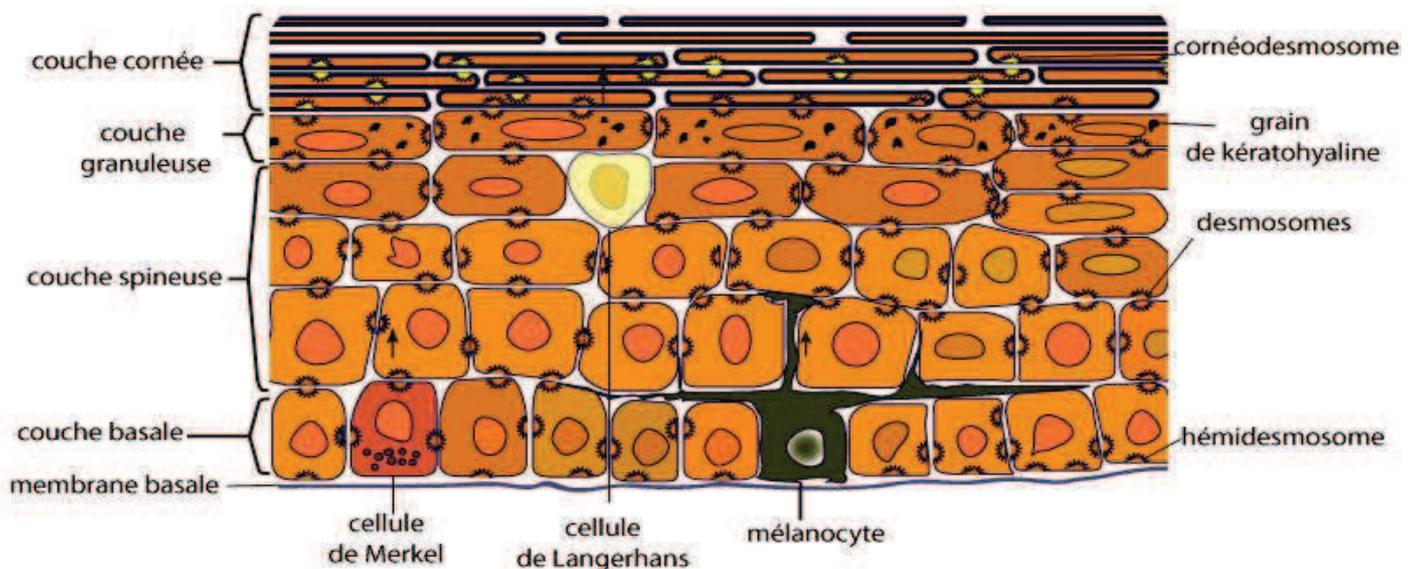


Figure 2 : Représentation schématique d'une coupe transversale de l'épiderme humain

❖ La couche basale [2][3]

Elle est constituée d'une unique couche cellulaire **cubique** ou **prismatique** attachée à une membrane basale acellulaire séparant le derme de l'épiderme : la **jonction dermo-épidermique**.

Ces cellules souches épidermiques présentent un **haut potentiel prolifératif** : une grande capacité à s'auto-renouveler et à générer, par mitoses, des cellules filles qui quitteront le cycle cellulaire pour entamer un processus de différenciation terminal (dit **kératinisation** ou cornification) au cours de leur **migration** vers les couches cellulaires superficielles pour finalement devenir des **cornéocytes**.

De surcroît, la présence, au sein des kératinocytes, de nombreux grains de **mélanines** phagocytés permet à l'épiderme d'assurer son rôle de **photo-protection**.

❖ La couche épineuse [2][3]

Constituée de 5 à 15 couches cellulaires **polygonales** dans les couches inférieures et qui **s'aplatissent** dans les couches supérieures tout en gardant **intact noyaux** et **organes cytoplasmiques**. A ce stade, les kératinocytes ont beau être vivants et fonctionnels il n'en demeure pas moins vrai qu'ils ont d'ores et déjà perdu leur potentiel prolifératif.

Cette transformation se traduit également par la production d'**involucrine** (marqueur précoce de la différenciation) et de granules lamellaires dans les couches cellulaires supérieures.

❖ La couche granuleuse [2][3]

Formée d'une à trois couches de cellules aplaties, elle doit son nom à l'apparition en microscopie électronique de granulations basophiles cytoplasmiques qui sont, en réalité, des grains de **kératohyaline**.

Ici, les cellules vont être profondément remodelées puisque noyaux et organes cytoplasmiques commencent à dégénérer donnant ainsi lieu à la formation d'une **zone de transition** séparant les couches épidermiques vivantes de celles dites mortes.

On distingue notamment de petits organites ovalaires dénommés **corps d'Oadland** aussi appelés granules lamellaires de par leur aspect strié. Ils vont synthétiser un contenu lipidique polaire (phospholipides, cholestérol, glucosylcéramides) qu'ils déverseront dans les espaces intercellulaires de la couche cornée (CC) par exocytose au niveau du pôle apical des cellules granuleuses. Ces lipides vont alors, par action enzymatique, être modifiés en céramide, cholestérol, sulfate de cholestérol et acide gras libre formant alors un **ciment intercornéocytaire** compact jouant un rôle clé dans la fonction barrière de l'épiderme.

❖ La couche cornée [2][3][4]

Elle est composée de 3 couches :

- Le **Stratum Lucidum**, uniquement présent sur la plante des pieds et la paume des mains ;
- Le **Stratum Compactum**, la couche cornée proprement dite ;
- Le **Stratum Disjonctum**, la couche la plus externe, desquamante.

Sa composition biochimique est différente des couches sous-jacentes. Ici, les kératinocytes prennent maintenant le nom de **cornéocytes**, cellules parfois considérées comme « mortes » car totalement aplaties et dans lesquelles on ne retrouve ni noyaux ni organites. Leur cytoplasme renferme alors une matrice formée par un réseau de filament de kératines.

Leur **membrane** a laissé place à une enveloppe rigide, **résistante, insoluble** et riche en un mélange de substances plus ou moins hygroscopiques qui **assurent la fixation de l'eau**. Leur cohésion est assurée, en plus du ciment intercornéocytaire, par des structures spécialisées appelées **cornéodesmosomes**, eux-mêmes reliés grâce à des **cadhérines desmosales** et par une protéine particulière : la **cornéodesmosine**. C'est cette cohésion qui va être détruite par lyse enzymatique via des enzymes protéolytiques entraînant alors la libération des cellules à la surface de la CC : on parle de **desquamation**. Ce processus de maturation dit de **kératinisation dure** entre **4 et 5 semaines**, et la desquamation en est le stade ultime. Normalement invisible à l'œil nu, la desquamation sous forme d'**amas cornéocytaires** visibles (les squames) traduit ainsi un phénomène de dyskératinisation observé dans certains états inflammatoires.

La couche cornée assure l'essentiel de la **fonction barrière** de la peau en formant une véritable interface intérieur/extérieur et prévient la pénétration des molécules exogènes ainsi que des micro-organismes pathogènes.

De plus, elle protège les cellules épidermiques des effets nocifs des oxydants grâce, à la fois, aux enzymes de détoxification qu'elle contient et aux protéines de son enveloppe capable de fixer des molécules.

Elle assure également un rôle de **barrière hydrique** mais son manque d'imperméabilité total l'empêche de retenir une légère évaporation de l'intérieur vers l'extérieur qualifiée de « **perte insensible en eau** ».

A noter que le **pH** a un rôle important dans cette fonction barrière puisque les enzymes hydrolytiques y sont sensibles. Sa valeur varie en fonction des zones du corps mais reste globalement acide compris entre 4 et 7 pour une valeur moyenne d'environ 4,7. Ainsi, une neutralisation du pH a pour effet une diminution de la barrière cutanée.

I-2-1-2-Les mélanocytes, acteurs de la pigmentation cutanée [2][5]

Dérivant des **mélanoblastes embryologiques** issus de la crête neurale, c'est au cours de la 8^{ème} et 14^{ème} semaine de gestation que la différenciation en mélanocytes s'opère. Ces derniers colonisent alors l'assise basale de l'épiderme et se répartissent sans localisation privilégiée dans l'ébauche pileuse pour finalement atteindre le sommet des papilles dermiques du follicule pileux après le 6^{ème} mois de vie intra-utérine.

A la naissance, les mélanocytes nichés à la jonction dermo-épidermique continuent à proliférer et commencent à synthétiser les **mélanosomes**, sièges de la synthèse de mélanine. Ainsi, les mélanocytes sont régulièrement distribués dans la couche basale de l'épiderme où leur structure en étoile permet à leurs prolongements cytoplasmiques de s'immiscer entre les kératinocytes suivant un ratio de **1:10** et ainsi distribuer la mélanine qu'ils produisent à 36 kératinocytes avoisinants formant ainsi une **unité épidermique de mélanisation**.

Il existe deux types de mélanines :

- L'**eumélanine**, pigment de couleur brun-noire ;
- La **phéomélanine**, pigment de couleur rouge-jaune.

Synthétisés par 2 types de mélanosomes cohabitant dans les mélanocytes :

- Les **eumélanosomes** ;
- Les **phéomélanosomes**.

Au-delà de son rôle de pigmentation cutanée, la mélanine sert à protéger la peau et, par voie de conséquence, l'organisme des effets néfastes des rayons ultraviolets (UV) auxquels nous sommes confrontés en permanence.

Toutefois, il est important de noter que la couleur de la peau et des cheveux est déterminée par le **nombre**, la **taille** et le **mode de répartition** des mélanosomes et non par le nombre de mélanocytes présents dans l'épiderme puisque, quel que soit la population, ces derniers se trouvent en quantité sensiblement identique pour chaque type de population (environ 2000 par mm² pour la face et 1000 à 1500 par mm² en moyenne pour le reste du corps) [2].

Ainsi, la diversité de couleur de la peau humaine résulte principalement de la quantité et du type de mélanine synthétisée localement mais aussi d'un mélange de trois autres pigments : l'**hémoglobine oxygénée** des capillaires, l'**hémoglobine réduite** des veinules du derme et le **carotène**.

On distingue alors 6 phototypes :

Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI
➤ Peau blanche	➤ Peau blanche	➤ Peau blanche	➤ Peau mate	➤ Peau brune	➤ Peau noire
➤ Brûle toujours	➤ Brûle	➤ Brûle peu	➤ Brûle peu	➤ Brûle rarement	➤ Brûle pas
➤ Ne bronze jamais	➤ facilement	➤ Bronze	➤ Bronze	➤ Bronze	➤ Bronze
	➤ Bronze peu	➤ progressivement	➤ bien	➤ facilement	➤ intensément

Tableau 1 : Les 6 phototypes cutanés [2]

A noter également que l'irradiation aux UV aura deux conséquences sur la peau. La première étant une **réponse immédiate** entraînant une augmentation rapide de la pigmentation via l'**oxydation** des pigments préexistants et le déplacement des mélanosomes mais elle n'a pas de conséquence sur la **mélanogénèse**, contrairement à la seconde qui sera alors qualifiée de réponse **tardive** et qui augmentera la synthèse des **eumélanines**. [2]

I-2-1-3-Les cellules de Langerhans : des agents responsables de l'immunité [2][129]

D'origine hématopoïétique et essentiellement présent au niveau suprabasale de l'épiderme, ces cellules dendritiques (CD) en contact avec les kératinocytes (via des molécules d'adhérence et non des desmosomes) représentent 2 à 4% de la population cellulaire épidermique. [2]

Il s'agit de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) capables de capter, apprêter et transporter des antigène (Ag) de la peau jusqu'aux ganglions lymphatiques pour finalement les présenter aux lymphocytes T (LT). Cette migration de l'épiderme jusqu'aux vaisseaux lymphatique en passant par la JDE puis le derme, serait due à la diminution d'adhésion des cellules induite par certaines cytokines (telle que le *tumor necrosis factor α* (TNFα)) associé à un changement de morphologie des CL (voir V-2-2-2-3-1).

Ces dernières ont donc la capacité d'orienter une réponse immunitaire soit dans le sens d'une réponse inflammatoire soit dans le sens d'une tolérance active.

I-2-1-4-Les cellules de Merkel : des cellules neuro-endocrines responsables du toucher [2]

Morphologiquement proches des kératinocytes auxquels elles sont liées par des desmosomes, les cellules de Merkel se distinguent de par leur petite taille et la présence, d'une part, de nombreuses expansions villositaires et, d'autre part, de nombreux **granules neurosécrétoires** localisées face aux terminaisons nerveuses du derme.

Ainsi, la formation de synapses avec les neurones sensoriels permettant la synthèse de nombreux neuromédiateurs (substance P, somatostatine...) associée à la présence de microvillosités détectant les déformations localisées, permettent aux cellules de Merkel de traduire les déformations de l'épiderme sous forme d'influx nerveux faisant ainsi d'elles des mécanorécepteurs à adaptation lente responsables de la sensation tactile. A noter donc que les zones les plus riches en cellules de Merkel sont les zones les plus sensibles : les lèvres, la muqueuse orale ou encore les zones érogènes.

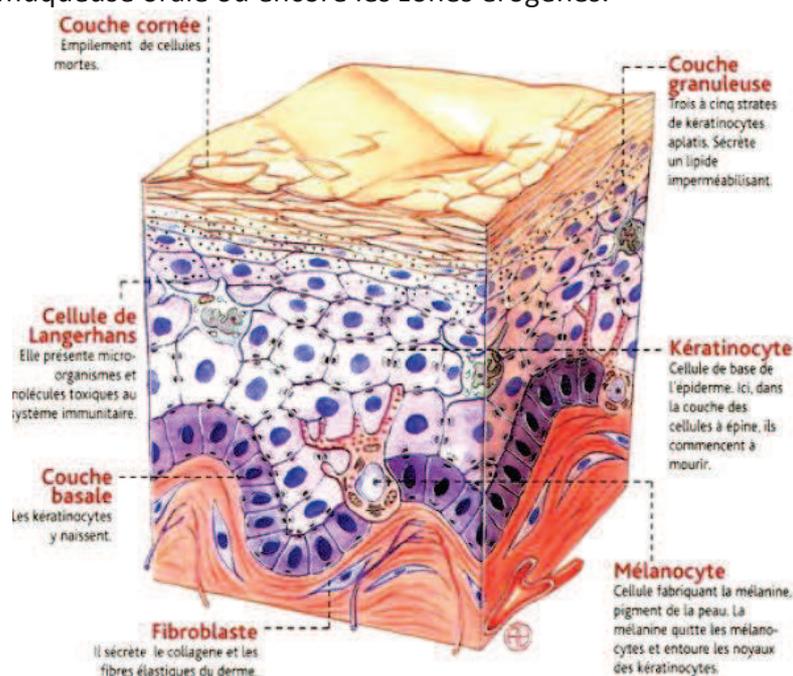


Figure 3 : Les populations cellulaires du derme

I-2-1-5-La flore cutanée et les mécanismes de défense naturelle

❖ La flore cutanée [6][7][218][219]

Au niveau de la couche Cornée, si le *stratum compactum* est imperméable aux grosses molécules et aux bactéries (propriété renforcée par le renouvellement cellulaire effectué tous les 14 jours), le *stratum disjonctum* quant-à-lui renferme des espaces vides où viennent se nicher des colonies bactériennes. De même, les *infundibula* pilaires constituent un réservoir bactérien en formant un excellent milieu pour les micro-organismes de par le mélange de sébum natif et les débris kératiniques qu'ils renferment ainsi que la présence d'une température plus élevée.

Ainsi, si le nouveau-né (NN) est stérile après un premier bain afin d'éliminer les germes de la sphère génital qui l'auront colonisés à la naissance, il sera mis en contact avec de nombreuses bactéries de l'environnement qui viendront constituer sa flore résidente cutanée. De plus, la flore normale variera en fonction de la qualité de l'épiderme, de l'interaction des germes, des facteurs environnementaux, de l'hôte lui-même (déficit immunitaire...) ainsi que de l'utilisation de savons et/ou antiseptiques. Parmi les micro-organismes de la flore résidente on trouve :

- Des bacilles Gram + : les **corynébactéries** aérobies ou anaérobies comme *propionibacterium acnes* I et II (anaérobies) qui dégradent les lipides sécrétés par les glandes sébacées en acides gras insaturés qui possèdent une forte activité antimicrobienne ;
- Des cocci Gram + : la famille des **micrococcaceae** avec, en chef de file, le *staphylococcus epidermidis* (« blanc »), possédant une activité lipasique moins importante que celle des bactéries précédentes, mais aussi le *staphylococcus aureus* ;
- Des **cocci Gram -** : *Neisseria*...
- Des **bacilles Gram -** (*Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*...) dans les régions axillaires.

On rencontrera également des bactéries dites **transitoires**, ne se multipliant normalement pas à la surface cutanée et résultant de contaminations externes ou de contiguïté avec un portage muqueux pouvant soit contaminer temporairement la peau soit s'installer de manière plus durable dans des sites propices de par leur condition d'humidité, pH... Elles sont donc essentiellement présentes sur les **zones découvertes** du corps exposées à l'environnement et dans les **zones proches des orifices anatomiques**. C'est le cas, par exemple, des *S.Aureus* et des levures telles que les *Candida* (*Albicans* notamment). A noter qu'une faible proportion de la population normale est porteuse de façon prolongée de *S.aureus* constituant ainsi un facteur de risque d'infections cutanées récidivantes symptomatiques. Il est particulièrement fréquent au sein de la population des patients diabétiques ou atteints de dermatite atopique (DA).

❖ Les mécanismes de défense de la peau contre les micro-organismes pathogènes [218][219]

La peau dispose d'une protection naturelle contre l'agression par les micro-organismes pathogènes :

- Protection **mécanique** assurée par la continuité des cornéocytes ;
- Protection **chimique** liée au pH cutané peu propice au développement des bactéries, au sébum recouvrant les cornéocytes d'un film hydrophobe renforçant la barrière kératinocytaire s'opposant ainsi à l'adhérence des bactéries aux kératinocytes ainsi qu'à la présence de peptides anti-microbiens (défensines, cathélicidines...) s'attaquant notamment à la paroi des bactéries ;
- Protection **biologique** par la présence constante du microbiome commensal qui se comporte en compétiteur biologique vis-à-vis des espèces pathogènes et au système immunitaire inné et adaptatif associant CL épidermique, macrophage dermiques et lymphocytes à tropisme cutané.

I-2-2-La jonction dermo- épidermique [2]

Région acellulaire séparant la membrane basale de l'épiderme et le derme, la JDE se découpe en quatre zones :

- La **membrane plasmique des cellules de la couche basale de l'épiderme** ;
- La **lumina Lucida**, d'une épaisseur de 20 à 40nm, traversée par des filaments d'ancrage riches en laminines qui forment un complexe d'adhésion avec les hémidesmosomes des kératinocytes ;
- La **lumina Densa**, d'une épaisseur variable en fonction de l'âge (de 30 à 60nm) est majoritairement constituée de collagène et constitue une véritable zone d'ancrage intermédiaire pour, d'une part les filaments d'ancrages issus de l'épiderme et, d'autre part, les fibres d'ancrage de la zone fibrillaire ;
- La **zone fibrillaire**.

Au-delà de son rôle de liaison de l'épiderme et du derme, la JDE assure :

- La **structure de l'épiderme** en déterminant la polarité des kératinocytes. En effet, lors de la prolifération de ces derniers, une partie des cellules filles va être amenée à migrer vers les couches supérieures de l'épiderme, les autres restant attachées à la membrane basale ;
- Un **rôle de barrière** régissant les échanges cellulaires et moléculaires entre les deux compartiments ;
- Un rôle de **support** pour l'adhésion et la migration des kératinocytes au cours de la cicatrisation faisant d'elle un acteur clé de ce phénomène.

I-2-3 Le derme [2][8]

D'une épaisseur moyenne de 1 à 2mm, le derme est un tissu conjonctif essentiellement composé d'une matrice extracellulaire dont les différences de composition et d'organisation permettent de distinguer :

- La zone la plus superficielle, **le derme papillaire** est un tissu conjonctif lâche formant des papilles dermiques entre les crêtes épidermiques. Il est constitué de fines fibrilles de collagène de type I & III et de fibres élastiques orientées perpendiculairement à l'épiderme. Sa limite inférieure est constituée par un plexus vasculaire (**rete subpapillaire**) situé sous les crêtes papillaires et dont les capillaires se projettent dans les papilles dermiques pour apporter les nutriments nécessaires à l'épiderme.
- La zone la plus profonde, appelée **derme réticulaire** est un tissu conjonctif plus dense renfermant de grosses fibres de collagènes (moins de fibres de collagène de type III que dans le derme papillaire) ainsi que des fibres élastiques avec une orientation qui, cette fois ci, sera préférentiellement parallèle à la surface cutanée. Sa limite inférieure est un plexus vasculaire profond (**rete cutaneum**).

Ainsi, le derme héberge des vaisseaux **lymphatiques, sanguins** (artérioles et veinules), des **nerfs** et des terminaisons nerveuses spécialisées qui comprennent les récepteurs nerveux sensitifs de **Merkel**, les corpuscules de **Meissner** (toucher), les corpuscules de **Pacini** (pression) et les corpuscules de **Ruffini** (thermoception et sensibilité à la pression).

Mais aussi d'autres annexes épidermiques telles que les **glandes sudorales** et les **follicules pilo-sébacés** (absents au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds) ainsi que des **cellules du système immunitaire** (CD dermiques, macrophages et mastocytes)

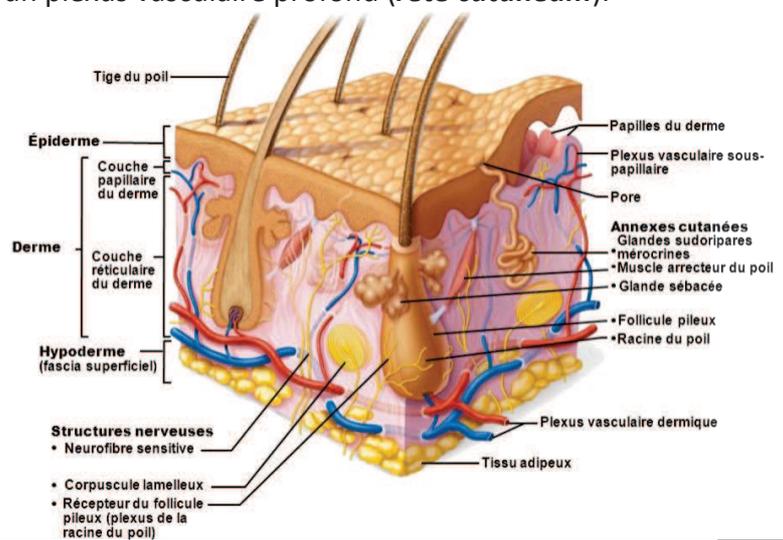


Figure 4 : Vue tridimensionnelle de la peau et des tissus sous-cutanés

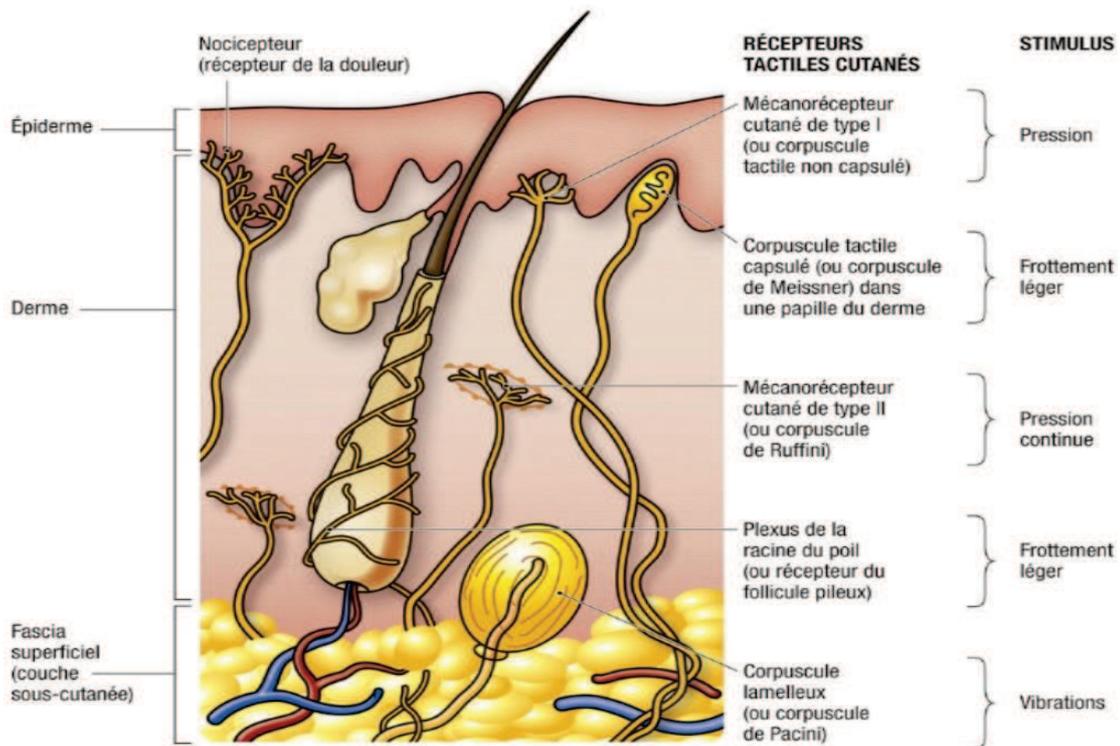


Figure 5 : Section de la peau et des tissus sous-cutanés : les différents récepteurs sensitifs

I-2-3-1-Les populations cellulaires du derme [2]

❖ Les fibroblastes et fibrocytes.

D'origine mésenchymateuse, les fibroblastes sont non seulement plus nombreux mais aussi plus actifs au sens du derme papillaire. A ce jour, aucun marqueur spécifique n'a été identifié pour les discriminer, on ne peut les identifier que sur la base de leurs activités ou par la détermination d'un facteur de forme nucléaire par analyse d'image. C'est pourquoi il s'agit d'une population très **hétérogène** dont il est impossible d'établir une classification.

Ils ont pour rôle d'**organiser les composants de la matrice extracellulaire** de par leur capacité à les produire ou les dégrader, fournissant ainsi la structure de base du derme. En effet, ils sont pourvus d'une forte activité synthétique puisqu'ils sont capables de sécréter à la fois du **collagène**, de l'**élastine**, de la **fibrilline**, des **facteurs de croissances** et des **enzymes** : collagénases et inhibiteurs de protéases matricielles pour dégrader et renouveler la matrice extracellulaire, ainsi que les composants de la matrice extrafibrillaire (ou substance fondamentale).

Les fibroblastes vont également organiser la JDE en coopérant avec les kératinocytes pour ce qui est de la production de collagène et jouent un rôle dans la régulation physiologique de la peau en sécrétant un large panel de cytokines.

❖ Des cellules mobiles, d'origine hématopoïétique, actrices du système immunitaire

➤ Les **macrophages** retrouvés dans le derme sont issus de la moelle osseuse : ils se différencient en monocytes dans le sang puis macrophages dans le derme. Alors dépourvus de pouvoirs prolifératifs ils ont la capacité de **phagocyter** les **débris cellulaires** et **pathogènes**, de les digérer ou de les apprêter et de présenter les Ag aux lymphocytes déclenchant alors une réaction immunitaire spécifique. Ils sécrètent aussi de nombreux facteurs de l'inflammation tels que certaines prostaglandines, de l'interféron, des composants du système du complément...

➤ Les **cellules dendritiques dermiques**, quant-à-elles, ont la capacité de **capturer** des **Ag**, de se différencier en cellules présentatrices d'antigènes avant de migrer vers les ganglions lymphatiques et présenter les Ag apprêtés aux lymphocytes B et T, constituant ainsi une deuxième ligne de défense derrière les **cellules de Langherans**.

➤ Enfin, localisés à proximité des vaisseaux sanguins et des annexes épidermiques, on trouve les **mastocytes**. Cellules mononucléées dont le cytoplasme basophile est rempli de granulations, ils dérivent d'un précurseur myéloïde commun avec les granulocytes basophiles.

A leur surface on observe des **récepteurs de haute affinité des Immunoglobuline E (IgE)** pouvant être activés par des complexes IgE-allergène, alors responsables de l'activation et donc de la **dégranulation** de la cellule. Les granules des mastocytes sont composées de médiateurs pré-formés tels que l'**histamine** qui, une fois libérés vont non seulement être responsables de la phase immédiate de la réaction allergique mais aussi entraîner la sécrétion de médiateurs néo-formés qui eux, vont permettre la mise en place d'une phase tardive et recruter des cellules de l'inflammation (éosinophiles, neutrophiles...).

Les mastocytes libèrent également de nombreuses cytokines pouvant moduler ou amplifier l'inflammation. C'est pourquoi ces derniers sont impliqués dans plusieurs dermatoses telles que l'allergie de contact, la DA...

I-2-3-2-La matrice extracellulaire [2]

Il s'agit d'un réseau complexe organisé de **collagène**, de **fibres élastiques** et de fibres **réticulaires**.

❖ Le collagène

C'est la protéine la plus abondante de la peau puisqu'elle en constitue 90% de son poids. On en distingue différents types avec, en tête de file, le collagène de type I présent à 80%. Ces derniers s'auto-assemblent avec des **collagènes fibrillaires** de type III et V en fibres plus épaisses pour former un réseau tridimensionnel dans toute l'épaisseur du derme.

Ce réseau de protéines est organisé et maintenu par une **tension mécanique** engendrée par les fibroblastes responsables de sa production. Ils confèrent alors à la peau sa force de résistance et sont indispensables à son **intégrité tissulaire**.

❖ Les fibres réticulaires

Elles sont composées de collagènes de type III.

❖ Les fibres élastiques

Elles sont responsables de l'élasticité de la peau. Trois sortes de fibres élastiques se distinguent en fonction de leur contenu en microfibrilles et de leur concentration en un composé amorphe : l'**élastine**.

C'est cette dernière qui leur confère leur élasticité et permet à la surface cutanée de reprendre sa forme initiale lorsqu'elle est pincée ou étirée. A noter qu'une perte d'élasticité suite à la dégradation des fibres élastiques est un facteur majeur contribuant au changement dégénératif dans la peau abîmée par l'exposition solaire.

I-2-3-3-La matrice extrafibrillaire

Au sein de la matrice extracellulaire, le derme renferme la matrice extrafibrillaire ou **substance fondamentale**. Celle-ci est composée de :

- **Protéoglycanes** : (association de glycosaminoglycanes et de protéines), dont le versican qui est impliqué dans le maintien de la fermeté cutanée ;
- **Glycoprotéines** ;
- **Eau** ;
- **Acide hyaluronique**.

Les protéoglycanes sulfatés vont venir se greffer sur l'acide hyaluronique formant ainsi des structures supramoléculaires de tailles considérables pouvant capturer de grandes quantités d'eau et d'ions préservant ainsi l'**hydratation** et la **turgescence** de la peau.

Ainsi, la matrice extrafibrillaire permet les interactions cellules-matrice, les mouvements cellulaires et le contrôle de l'environnement cellulaire en matière d'hydratation et d'équilibre ionique.

I-2-4-L'hypoderme [2][9]

Sans vraies limites, le derme et l'hypoderme ne se distinguent que par la transition entre un tissu fibreux et adipeux. Egalement appelé tissu adipeux blanc sous cutané, l'hypoderme est d'**épaisseur variable** suivant le sexe et la région du corps. On lui distingue une couche **superficielle** d'une couche **profonde** : chez la femme, 50% du tissu adipeux se trouvera dans la couche profonde contre 66% chez l'homme. Il est majoritairement composé d'**adipocytes** matures ainsi que de leurs précurseurs : les pré-adipocytes.

❖ Les principales fonctions de l'hypoderme

L'une de ses principales fonctions est la **régulation de l'homéostasie** via :

- Sa capacité à stocker l'excès d'énergie sous forme de lipides (**lipogenèse**) qu'il pourra redistribuer par la suite en réponse à des besoins métaboliques (**lipolyse**) ;
- Sa capacité d'intégrer des signaux hormonaux venant de différentes parties de l'organisme et d'y répondre en sécrétant des médiateurs appelés **Adipokine** capables d'influencer de nombreux organes (foie, muscles squelettiques...) faisant ainsi de lui un organe endocrinien ;
- Sa capacité à sécréter (en plus de ses propres peptides de signalisation), en condition de stress, des **cytokines pro** ou **anti-inflammatoires** ayant une action autocrine et/ou paracrine contribuant également au contrôle de l'homéostasie énergétique. Ces sécrétions seraient régulées à la fois par la masse adipeuse et par le statut physiologique de l'organisme.

Enfin, son caractère isolant lui permet de jouer un rôle dans la thermorégulation ainsi que la **protection** de l'organisme vis à vis des chocs.

I-2-5-Quelques annexes cutanées [1][2][10]

Les annexes cutanées englobent les phanères et les glandes cutanées. Parmi ces dernières on distingue :

- Les **glandes sudoripares eccrines et apoclines** ;
- Les **glandes sébacées**, en général annexées aux poils, constituant ainsi les follicules pilo-sébacés.

Ainsi, la surface de l'épiderme est criblée d'orifices correspondant aux ostiums pilaires et aux pores sudoraux.

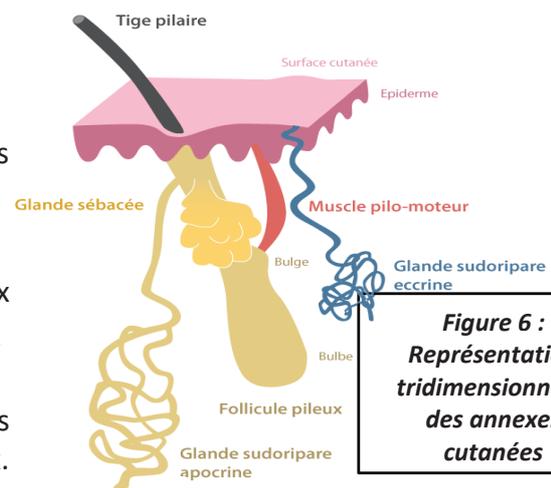
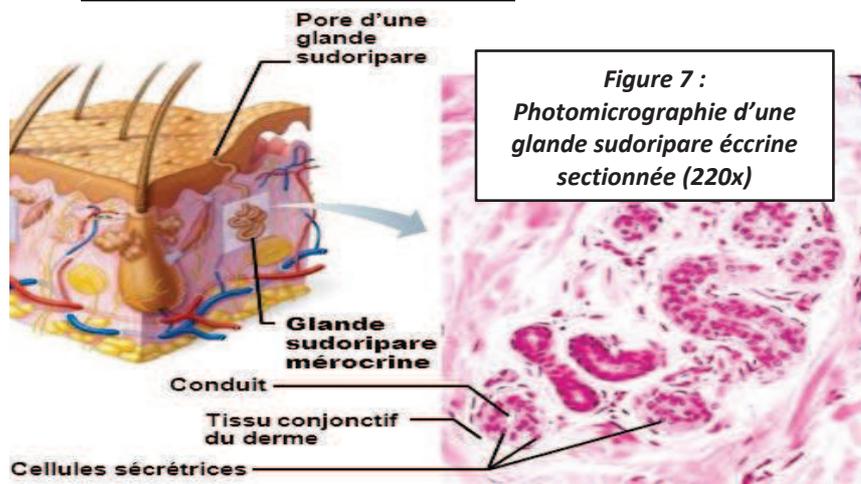


Figure 6 :
Représentation
tridimensionnelle
des annexes
cutanées

I-2-5-1-Les glandes sudoripares [10]

❖ Les glandes sudoripares eccrines



Elles sont réparties sur toute la surface cutané et en particulier au niveau des mains, du dos et du cuir chevelu. Leur portion sécrétrice située au niveau du derme profond produit un liquide aqueux, incolore, salé : la sueur, qui sera excrétée via un canal cheminant perpendiculairement à la surface cutanée pour finalement traverser l'épiderme et aboutir à la surface.

❖ Les glandes sudoripares apocrines [10]

Les glandes sudoripares apocrines, quant-à-elle, sont localisées dans des régions précises du corps telles que le creux axillaire, le pubis, la région périanale et sont systématiquement annexées à un follicule pilo-sébacé. Leur portion sécrétrice, située dans l'hypoderme, produit un liquide opaque, gras et alcalin suivant un mode apocrine. Leur rôle chez l'Homme n'est pas connu.

I-2-5-2-Les follicules pilo-sébacés [1] [10]

Il comporte 3 zones distinctes : le poil et ses gaines, le muscle arrecteur du poil et la glande sébacé.

❖ La glande sébacée :

Sa taille est inversement proportionnelle à celle du poil. Ce sont des glandes **exocrines** dont la portion sécrétrice est située dans le derme et dont le produit de sécrétion : le **sébum** est lipidique.

❖ Le muscle arrecteur :

Est un muscle lisse qui s'insère à sa partie inférieure sur la lame basale du follicule pileux et à sa partie supérieure sur la lame basale de la JDE.

Sa contraction provoque une saillie du poil, phénomène appelé horripilation.

❖ Le poil et ses gaines :

Chaque poil dérive d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'étend dans le derme et qui formera la paroi de l'infundibulum puis la gaine épithéliale externe du poil. A l'extrémité un renflement donnera le bulbe pileux, constitué de cellules matricielles qui, en progressant vers la surface de la peau, se différencieront en kératinocytes.

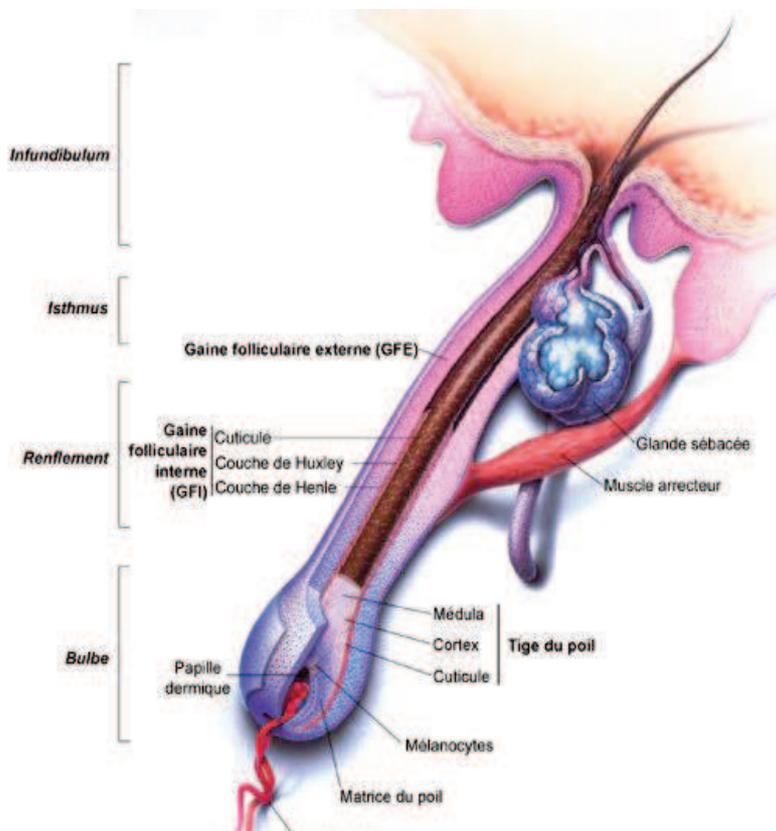


Figure 8 : Représentation schématique d'un follicule pilo-sébacé

A noter que la formation des poils n'est pas continue dans le temps : c'est le **cycle pileaire**. [1]

Il existe trois variétés de follicules pilo-sébacés qui diffèrent de par la taille du poil et des glandes sébacées ainsi que la zone où aboutissent ces dernières, on trouve :

- (A) Les follicules **terminaux**, munis de poils raides, épais et longs, ils possèdent une glande sébacée rudimentaire et sont profondément implantés dans la peau jusqu'à l'hypoderme. On les trouve au niveau de la zone pubienne et axillaire, des cheveux et de la barbe.
- (B) Les follicules **lanugineux**, de taille miniature, ils n'élaborent qu'un duvet chez la femme mais des poils plus épais et plus long chez l'homme. Ils restent les principaux producteurs de sébum.
- (C) Les follicules dits « **sébacés** », présents au niveau de la face et de la partie supérieure du tronc, ils sont caractérisés par un infundibulum profond traversé par un poil insignifiant n'occupant qu'un dixième de sa largeur. Les glandes sébacées y sont nombreuses et large remplissant l'infundibulum d'un mélange de sébum, de lamelles cornées et de bactérie constituant ainsi le filament séborrhéique.

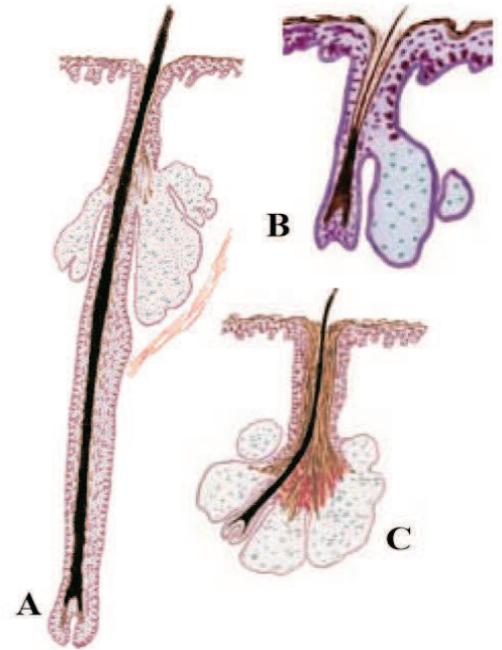


Figure 9 : Les différents types de follicules pilo-sébacés

Les follicules pilo-sébacés sont présents en nombre variable sur la totalité de la surface de la peau à l'exception de certaines zones telles que la paume de la main, la plante des pieds...



Figure 10 : Répartition des différents types de follicules pilo-sébacés chez l'homme

I-2-5-3-Les phanères

Ils regroupent les poils et les ongles, qui vont recouvrir la face cutanée dorsale des doigts et des orteils dans le but d'assurer un rôle de protection et de contre-pression dans la sensibilité palpatoire tactile.

II- Différencier les principales lésions élémentaires

Les lésions élémentaires sont de deux types. Elles peuvent être primitives si elles sont formées de novo sur la surface cutanée et qu'elles correspondent donc au reflet initial de la pathologie. Alors qu'elles sont qualifiées de secondaires lorsqu'elles correspondent à un stade évolutif naturel ou compliqué d'une lésion primaire c'est à dire qu'elle représente l'évolution de la pathologie ou résulte parfois du grattage ou d'une surinfection.

Notons que, visuellement, une lésion s'apprécie par sa taille, sa couleur, ses bords. La palpation, quant-à-elle, détermine les caractéristiques de la surface, le relief superficiel mais aussi l'infiltration et la consistance. La vitropression, qui permet de collaber les capillaires de la peau, peut venir compléter l'examen et renseigner sur la nature de la lésion.

II-1-Les lésions primaires

II-1-1-Les lésions visibles non palpables [11][12][13]

Les macules sont des lésions visibles sous forme de taches dischromiques mais non palpables car sans reliefs particuliers ni infiltration. Elles peuvent être colorées (rouge ou pigmentée) ou décolorées (hypochromie et achromie). On distingue :

❖ Les macules rouges avec :

Les érythèmes, qui correspondent à une congestion des vaisseaux du derme et s'effacent à la vitropression ;

Les **macules vasculaires**, résultant d'une dilatation vasculaire anormale de par sa taille et sa permanence ;

Le **purpura**, correspondant à une extravasation de globules rouges dans le derme. Il s'agit d'une tache rouge sombre ne se décolorant pas à la vitropression.

❖ Les macules pigmentées,

Correspondant à une accumulation de pigments (mélanine le plus souvent) dans le derme ou dans l'épiderme.

❖ Les macules décolorées,

Correspondant à une diminution (hypochromique) voir une absence (achromique) de sécrétion de mélanine. Ces taches claires sont soit primitives (diffuses comme pour l'albinisme ou localisées), ou secondaires (pityriasis versicolor).

II-1-2-Les lésions palpables [11][12][13]

II-1-2-1-Les lésions palpables a contenu solide

II-1-2-1-1 Les papules

Elles réalisent des élevures saillantes dont les reliefs, bien que superficiels, demeurent palpables, non indurés mais solides. Elles sont, généralement, de petites tailles : inférieures à 1cm.

❖ Les papules épidermiques

Avec, par exemple, la verrue plane.

❖ Les papules dermiques

Dues à une augmentation de la masse du derme. Suivant la nature des modifications dermiques on distinguera :

- Les papules **œdémateuses** (urticaire...);
- Les papules par **infiltrat cellulaire** : inflammatoires, fermes et nettement surélevées (lichen plan...);
- Les papules **dysmétaboliques**, correspondant à une surcharge dermique d'un matériel amorphe (lipides par exemple).

II-1-2-1-2-Les nodules [11][12]

Lésions visibles consécutives à une infiltration de nature inflammatoire ou tumorale du derme profond et/ou de l'hypoderme. On distingue :

❖ Les nouures :

De grande taille, peu saillant et douloureux.

❖ Les gommés :

Nodules d'origine infectieuse évoluant rapidement vers le ramollissement et l'ulcération. A noter que la durée d'évolution clinique des nodules est très variables car pouvant aller de 6 à 8 semaines (aigüe) à plus de 6 mois (chronique).

II-1-2-2- Les lésions palpables à contenu liquidien [11][12]

Lésions en relief par rapport à la peau saine, de tailles variables, elles contiennent toutes un liquide. On distingue : les vésicules, les bulles et les pustules.

II-1-2-2-1-Les vésicules [11][12]

Situées en peau saine (varicelle) ou érythémateuse (eczéma et herpès), il s'agit de petites **lésions translucides** fragiles et **transitoires** contenant une **sérosité** claire. Le toit de la vésicule (représenté par l'épiderme) est bombé, lisse, hémisphérique au début. Avec le temps, la vésicule s'assèche et le toit se flétrit laissant alors une partie centrale déprimée et brunie, on parle alors de lésion **ombiliquée**.

Les vésicules sont associées à des signes fonctionnels locaux tels que **prurit** ou **douleur** à type de brûlure.

Elles évoluent rapidement vers :

- La **rupture** : une fois le toit arraché, ce dernier laisse place à une érosion suintante qui sèchera pour donner une croûte ;
- La **coalescence** (réalisant des bulles)
- La **pustulisation** (si le contenu liquidien se trouble)

Nb : Le regroupement de ces lésions vésiculeuses fait rapidement penser à une infection par un virus herpès soit [11] :

- Disséminé sur une peau saine (varicelle) ;
- Regroupé en bouquet (herpès récurrent) ;
- Suivant un métamère sensitif (zona).

II-1-2-2-2-Les bulles [11][12]

De grandes tailles (de 5mm à plusieurs cm) elles contiennent un liquide clair, jaunâtre ou hémorragique. Elles peuvent siéger :

- Sur une **peau saine** ou **érythémateuse** ;
- Sur les **muqueuses externes** (buccale, nasale, ano-génitale, conjonctivale)

Tout aussi transitoires et fragiles que les vésicules elles évoluent de la même manière vers la rupture ou la pustulisation mais, à l'instar des vésicules, elles laisseront plus souvent une trace de leur passage sur la peau après leur disparition sous forme de cicatrices ou de macules pigmentées.

Les signes fonctionnels locaux sont variables (prurit, douleurs...).

Différents mécanismes de formation existent :

- Par **clivage intra-épidermique** : due à une acanthylose (rupture des desmosomes suscitant une perte de cohésion des kératinocytes) par mécanisme auto-immun (pemphigus) ou une nécrose kératinocytaire par mécanisme immuno-allergique (syndrome de Lyell) ;
- Par **clivage dermo-épidermique** : consécutif à des altérations des protéines de jonction dermo-épidermique entraînant alors la rupture de cette dernière soit par mécanisme auto-immun (pemphigoïde bulleuse) ou par mutation génétique.

De manière générale, la gravité d'une pathologie bulleuse dépendra de **l'étendue de l'atteinte des muqueuses externes** et du terrain (âge). Il est important de rappeler qu'un bon nombre d'épidermiolyses bulleuses peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

II-1-2-2-3-Les pustules

Ce sont des lésions dues à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme ou les follicules pilo-sébacés. Elles réalisent alors des reliefs de tailles variables (inférieures à 1cm la plupart du temps) contenant une sérosité blanche ou jaunâtre sans pour autant être systématiquement d'origine bactérienne. Elles peuvent également survenir, comme dit plus haut, par transformation secondaire pustuleuse de bulles ou vésicules qui donneront ensuite des érosions ou des croûtes. Les pustules sont soit :

- **Folliculaires** : acuminées et centrées sur un poil, de siège intra épidermique ou dermique, le plus souvent liées à une infection du follicule pilo-sébacée ;
- **Non folliculaires** : de siège intra-épidermique, assez planes, d'un blanc laiteux, coalescentes, amicrobiennes (psoriasis pustuleux).

II-1-3-Les altérations de la surface cutanée [11]

II-1-3-1-Les squames

Visibles et **palpables**, les squames sont des lésions primitives souvent **associées** à d'autres lésions élémentaires, le plus souvent à un érythème donnant naissance à un état érythémato-squameux. Il s'agit parfois de lésions secondaires.

On distingue les squames pythiriasiformes, scarlatiniformes, ichtyosiformes, psoriasiformes et folliculaires.

II-1-3-2-Les kératoses

Plus précisément : les hyperkératoses. Elles correspondent à un épaissement de la couche cornée. Leur particularité s'observe à la palpation avec une sensation de dureté et de rugosité particulière.

II-2-Les lésions secondaires

II-2-1-Les croûtes [11]

Elles sont secondaires à la **coagulation** d'un exsudat séreux, hémorragiques (sang échappé des vaisseaux endommagés) ou purulent. Il s'agit d'un stade évolutif de nombreuses lésions primaires permettant d'isoler temporairement le tissu cutané lésé de l'environnement.

II-2-2- Les cicatrices [11][14][15]

La cicatrisation est le reflet d'un comblement de la perte de substance cutanée par formation de bourgeons charnus puis recouvrement par un tissu conjonctif à partir des bords par les cellules conjonctives (épidermisation) se traduisant alors par la formation de plages fibrotiques. Ce tissu conjonctif fibreux est rapidement recouvert par un épiderme régénéré qui retrouvera la totalité de ses fonctions après la formation d'un **néoderme**. Cependant, les mécanismes de ce phénomène sont très complexes, résultant de l'interaction entre cellules épithéliales et matricielles, de l'intervention d'une multitude de types cellulaires et de l'implication de nombreux facteurs de croissance. [14]

Contrairement à la langue anglaise, le français utilise le même mot de « cicatrisation » pour désigner :

- La **réparation normale** d'une plaie au cours de laquelle la peau retrouve son intégrité ;
- La **formation** d'un matelas de tissus conjonctif **hypertrophique** faisant perdre à la peau sa solidité initiale et rendant souvent la région inesthétique.

Une distinction primordiale doit donc être faite entre une cicatrisation normale, qui aboutit à la formation d'un tissu de réparation solide et fonctionnel et les **défauts de cicatrisation** qui sont **visibles, palpables** et correspondent à l'aboutissement d'un processus de réparation **incomplet** d'une lésion.

Les cicatrices dites **pathologiques** sont des tumeurs dures pouvant être **hypertrophiques** (en relief et bombées), ou encore **chéloïdiennes** dues à une prolifération fibreuse du derme liée à une accumulation de fibres de collagènes secondaire à une cicatrice cutanée [15].

II-2-3- La sclérose [11]

Lésion visible et palpable au cours de laquelle la peau s'épaissit et devient dure par perte de son élasticité due à une condensation des éléments constitutifs du derme.

II-2-4- Les pertes de substances cutanées [11]

Selon leurs profondeurs on distingue :

- **L'érosion** : perte de substance superficielle à fond plat guérissant rapidement sans séquelles. Humide et suintante ou recouverte par une croûte, elle intéresse surtout l'épiderme et le sommet des papilles dermiques.
- **L'ulcération** : perte de substance plus profonde atteignant le derme voire l'hypoderme et guérissant en laissant une cicatrice séquellaire. Sa surface peut être rouge, jaunâtre (fond fibrineux), crouteuse ou noire (nécrose).

Par Exemple :

- L'ulcère est une perte de substance chronique sans tendance à la guérison ;
- La fissure est une érosion ou ulcération linéaire siégeant dans un pli ;
- L'escarre est une nécrose secondairement ulcérée en regard d'un point de pression.

II-2-5-L'impétiginisation [218][219]

Il s'agit de l'apparition sur une dermatose prurigineuse de pustules ou de croûtes mélicériques touchant l'épiderme et pouvant être secondaires au grattage, pouvant alors faire croire à un impétigo primitif.

II-3-Morphologie secondaire [13][16]

❖ La configuration des lésions

Elle concerne la forme des lésions uniques et l'agencement des amas de lésions, on citera :

	Linéaire	Annulaire	Nummulaire	En cocarde	Herpétiforme	Zoniforme
Forme	Ligne droite.	Circulaire avec un centre clair	Pièce de monnaie	Anneau plus coloré au centre	Papules ou vésicules regroupées d'une façon similaire à celle de l'infection par le virus <i>Herpes Simplex</i>	Lésions regroupées au niveau d'un dermatome similaires à celles du virus varicelle-zona
		La confluence donne un agencement polycyclique .				
Exemples	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Eczéma de contact ➤ Excoriations provoquées par les ongles... 	Infection par un dermatophyte...	Certains eczéma de contact...	Erythème polymorphe...		

Tableau 2 : les différentes formes de lésions uniques et l'agencement des amas de lésions

❖ L'aspect des lésions

Certaines lésions auront un aspect évocateur particulier comme, par exemple, l'induration ou encore les lésions ombiliquées, présentant une incurvation centrale, caractéristiques de la varicelle...

II-4-Identification des lésions à collection liquidienne

Malgré le fait que la peau est un organe aisément accessible à l'examen clinique, l'identification d'une pathologie dermatologique demeure complexe. Le but de l'examen dermatologique est de combiner **interrogatoire** et examen **physique**.

II-4-1-Examen clinique [11]

Pour ce qui est des dermatoses à collection liquidienne, il faudra tout d'abord distinguer les différents types de lésions primaires :

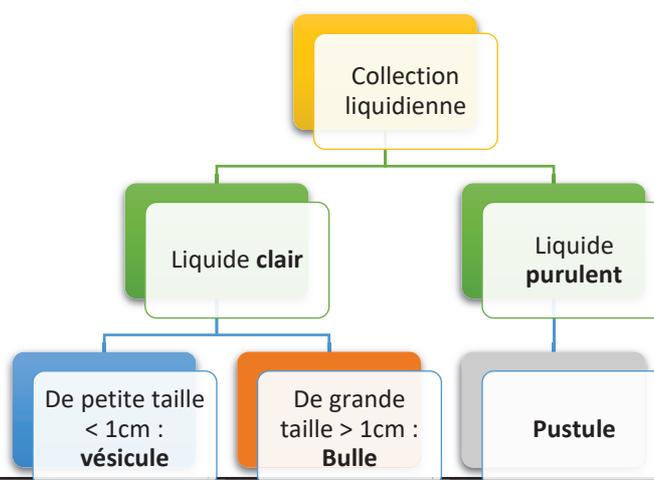


Figure 11 : Les différents types de lésions élémentaires en fonction de l'aspect de la collection liquidienne

L'examen clinique est là pour permettre de déterminer, entre autres, la **lésion dominante** ou bien la plus **précoce** idéalement **non modifiée** par des traitements locaux, des grattages ou la surinfection locale.

Il faudra prendre en compte :

- Qu'il peut y avoir **coexistence** de plusieurs lésions **élémentaires** primaires au sein **d'un même processus lésionnel initial**. C'est le cas, par exemple, de l'acné commune qui est dite polymorphe puisqu'elle peut associer des papules, des pustules et des microkystes ouverts (comédons) ou fermés.
- Qu'une pathologie peut présenter **de multiples lésions selon son stade évolutif**. Comme c'est le cas dans l'eczéma, qui associe des lésions élémentaires bien différentes pouvant se superposer au cours de l'évolution de la maladie : érythème, œdème, vésicule, excoriation, suintement, croûte, lichénification.

Cependant, l'analyse clinique doit, non seulement, tenir compte de l'aspect **visuel** de la lésion mais aussi décrire sa **topographie**, son **étendue** et sa **distribution** sur la surface corporelle afin de déterminer un caractère **symétrique** ou une **zone préférentielle**.

II-4-2-Interrogatoire au comptoir

Au-delà de cet examen physique, au comptoir, un certain nombre de points sera à mettre en évidence face à un patient se présentant à l'officine avec une pathologie dermatologique. **L'histoire de la dermatose** du patient doit être découverte au cours d'un interrogatoire qui se voudra le plus **dense** possible.



Figure 12 : Interrogatoire à mener au comptoir dans le cadre d'un diagnostic dermatologique

Une fois ces rappels effectués nous pouvons aborder un type particulier de dermatoses couramment rencontré à l'officine : les **dermatoses vésiculeuses**. Celles-ci n'épargnent aucune classe d'âge mais vont parfois présenter quelques particularités en fonction du terrain du patient.

Dans certains cas, une prise en charge à l'officine sera possible, pour d'autre, une orientation vers le médecin sera indispensable. Il est important de pouvoir apporter les conseils les plus adaptés à chacune de ces pathologies tout en sachant identifier ses propres limites.

**Deuxième partie : Les principales dermatoses vésiculeuses rencontrées au
comptoir, du nouveau-né à l'âge adulte**

I-Naitre, grandir, contracter la varicelle

Varicelle et zona sont des pathologies virales dues au varicellovirus ou varicelle-zona-virus (VZV), virus appartenant à la famille des *herpesviridae* de contamination strictement inter-humaine. A noter que la varicelle correspond à la primo-infection et le zona à une récurrence localisée.

I-1-Physiopathologie et épidémiologie

I-1-1-Les herpesvirus et l'Homme [17] [18]

Le VZV compte parmi les 9 *herpesvirus* pathogènes de l'homme répartis selon l'*International Committee on taxonomy of Viruses (ICTV)* en trois sous familles d'après certaines propriétés biologiques : durée du cycle de multiplication, tropisme cellulaire, manifestations cliniques associées à la primo-infection ou aux récurrences...

Sous familles	Genre	Espèce
<i>α Herpesvirinae</i>	Simplex virus	Human Herpesvirus 1 = Virus Herpes simplex 1 (HSV1), Human Herpesvirus 2 = Virus Herpes simplex 2 (HSV 2)
	Varicellovirus	Humain Herpesvirus 3 = Virus Varicelle Zona (VZV)
<i>β Herpesvirinae</i>	Cytomégalovirus	Human Herpesvirus 5 = Cytomégalovirus humain (CMV)
	Roséolovirus	Human Herpesvirus 6 variant A (HHV-6A)
		Human herpesvirus 6 Variant B (HHV-6B)
	Human Herpesvirus 7 (HHV-7)	
<i>γ Herpesvirinae</i>	Lymphocryptovirus	Human Herpesvirus 4 = Virus Epstein-Barr (EBV)
	Rhadinovirus	Human Herpesvirus 8 (HHV-8)

Tableau 3 : Les Herpesvirus pathogènes de l'homme , Classement du « International Committee on taxonomy of Viruses » (ICTV) 2011 [17]

Ces virus possèdent tous la particularité biologique de pouvoir entrer en latence dans certains types de cellules après la primo-infection leur permettant donc de présenter une infection récidivante.

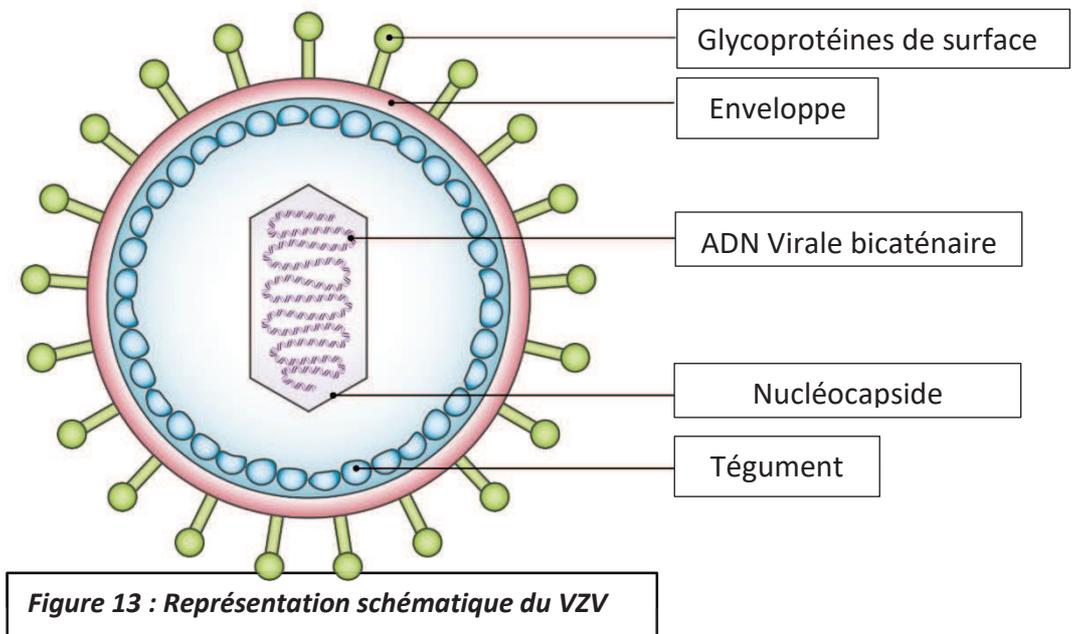
Le VZV, quant-a-lui, après la primo-infection varicelleuse, restera latent dans les ganglions sensitifs de la corne postérieure de la moelle épinière et de certains nerfs crâniens, lui permettant, une fois réactivé, de donner lieu à une récurrence localisée : le zona.

I-1-2-Histoire naturelle de l'infection

❖ Description du VZV [18] [19][20]

Ce virus enveloppé de 200nm de diamètre possède un génome d'**ADN bicaténaire** de 125 kpb codant 71 gènes : c'est le plus petit des *herpesviridae*. La capsid enveloppant ce génome est icosaédrique (polyèdre à 20 faces composées de triangles équilatéraux et 12 sommets).

On trouve, chez les *herpesviridae* uniquement, un tégument de structure fibrillaire formé par des phosphoprotéines entre la capsid et l'enveloppe [19]. Cette dernière est composée de glycoprotéines virales (**spicules**) ayant un rôle primordial dans l'interaction avec les récepteurs cellulaires.



On parle ici d'un virus à la fois dermatrope et neurotrope [28]. En effet, l'adsorption du virus par sa glycoprotéine d'enveloppe se fait au niveau des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses portant des récepteurs spécifiques. L'infection est alors lytique puis se transmet de cellule en cellule produisant ainsi l'**effet cytopathogène caractéristique** : ballonnisation des kératinocytes au seins desquels le virus se multiplie et formation des vésicules intra-épidermiques. Le virus va alors effectuer une migration axonale vers les neurones et cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes [20] où il s'établit un mécanisme de latence qui n'est que partiellement élucidé.

❖ **Latence et réactivation** [18] [19][20]

Pendant la latence au sein des cellules neuronales, le virus est présent sous forme épisodique (molécule d'ADN circulaire pouvant se répliquer de façon autonome) mais l'expression des gènes est limitée à quelques protéines virales, il n'y a alors pas de synthèse de virions. C'est pourquoi, à l'échelle de l'organisme humain, on n'observe aucune manifestation clinique. La réactivation se fait ensuite sous l'effet de stimuli exogènes ou endogènes mal connus : un zona se contractera alors pour 30% des individus au cour de la vie [20].

❖ **Résistance physico-chimique** [21]

Pour ce qui est de la résistance physique du virus, notons qu'il est inactivé par la chaleur : 56°C pendant 30minutes. On dispose de peu d'information sur les désinfectants spécifiques pour le VZV mais on sait que la plupart des virus herpétiques sont sensibles à : 200ppm d'hypochlorite de sodium, éthanol à 30%, propanol à 20%, biphenyl-2-ol à 0,12%, glutaraldéhyde à 0,04% et formaldéhyde.

❖ **Chronologie de l'infection** [28][22][23]

Après une contamination, la première virémie, de faible amplitude, a lieu vers J2-J5, elle correspond à la multiplication du virus dans le système réticuloendothéliale (ganglions, foie, rate...). Puis s'en suit une multiplication beaucoup plus intense : c'est la seconde virémie, vers J9-J10.

Le temps d'incubation est estimé entre 10 et 21 jours et s'avère, en moyenne, de 14 jours [22][23]. La production d'anticorps (Ac) débute en moyenne 5 jours après le début de l'éruption [28]

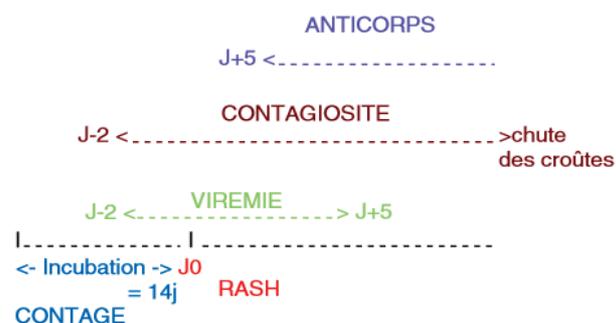


Figure 14 : Chronologie de l'infection varicelleuse

I-1-3-Contagiosité et Epidémiologie de la varicelle

I-1-3-1-Viabilité et contagiosité [18][21][22][23][28]

L'Homme reste le seul réservoir du virus. Très fragile puisqu'il ne peut se maintenir à l'extérieur de l'hôte (dans les sécrétions et sur les surfaces inertes) que sur de courtes périodes [18][21], le virus demeure néanmoins hautement transmissible soit par voie respiratoire via les sécrétions des voies aériennes supérieures et bronchiques soit par contact direct du liquide des vésicules.

La contagiosité étant maximale pendant 8 jours : 2 jours avant l'éruption des lésions et les 6 jours suivant (les croûtes n'étant pas contagieuses)[22][23]. La prudence est de mise car il n'y a pas de définition restrictive d'un contact infectant mais il semblerait qu'il faille au moins cinq minutes de contact lors d'une rencontre face à face pour développer l'infection [21] et plus de 1 heure en cas de contage dans une pièce fermée [21].

Le risque d'infection dans une communauté non immunisée est estimé à 89,9% autour d'un cas de varicelle lors d'un contact intra-familial ou dans une communauté d'enfants non-immuns et entre 10 et 35% après un contact moins intime [21][23]. Précisons également que, chez un patient non immun, la contamination peut se faire à partir d'un patient source atteint de zona mais uniquement par contact cutanéomuqueux à partir des lésions actives non croûteuses, on estime ce risque à 25% [23].

I-1-3-2-Epidémiologie [18][20][22][23][24][25][26][27][28]

Plusieurs sources permettent d'estimer l'incidence de la varicelle. Parmi elles, le **réseau sentinelle**, coordonné par l'unité U707 de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), recueille et analyse depuis 1990 les données épidémiologiques de la varicelle basées sur la participation de plusieurs centaines de médecins généralistes sur tout le territoire [24].

Il en ressort que l'incidence annuelle moyenne de la varicelle symptomatique en France est de 1268 cas pour 100 000 habitants depuis 1990 [23] soit environ 700 000 cas par an [25] responsable, d'après le Programme de Médicalisation des Informations (PMSI) de pas moins de 3500 cas d'hospitalisation dont les plus de quinze ans représentent 26% et regroupent 69% des décès d'après le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CepiDC) de l'INSERM [26][24].

On parle de maladie « obligatoire » de l'enfance puisque dans les pays tempérés (Amérique du nord, Europe, Japon) la primo-infection survient dans 59% des cas avant 5 ans, 89% avant 10 ans [24]. En France, l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) estimait la séroprévalence dans la population générale âgée de plus de 10 ans comme étant aux alentours des 99% [20] et l'infection serait contractée dans seulement 10% des cas après l'âge de 20 ans [23] mais, à en croire le réseau sentinelle, ce chiffre a tendance à augmenter au cours de ces dernières années puisque 52 cas pour 100 000 adultes sont attendus chaque année. L'infection provoque, dans la majorité des cas, une immunité définitive mais des réinfections varicelleuses sont possibles et estimées entre 4 et 13% [27][28]. Ainsi, 90% de la population serait immunisée à l'âge de 20 ans pour 95% à 30 ans [23]. Les nouveau-nés, quant-à-eux, sont protégés jusqu'à l'âge de 9 mois par les Ac maternels.

A noter que, parmi le personnel soignant, 1 à 8,5% seraient réceptifs au VZV, c'est-à-dire sans histoire documentées de varicelle (carnet de santé, cicatrices typiques ou antécédent de zona) ou sans preuve sérologique et, parmi ceux-là, 2 à 16% contracteraient la varicelle après une exposition [23].

I-2-Manifestations cliniques et diagnostic

I-2-1-Manifestations cliniques d'une éruption caractéristique

❖ Aspect et topographie des lésions [18][20][23]

L'anamnèse doit être une première éruption de macules érythémateuses rosées prurigineuses après **10 à 21 jours d'incubation** rapidement recouvertes de vésicules dites « en goutte de rosée » en nombre variable. Dès le lendemain, le liquide vésiculaire se trouble et la vésicule, initialement acuminée, va s'ombiliquer avant de se rompre et de se dessécher pour former une croûte en l'espace de quelques heures qui tombera environ 8 jours plus tard, laissant une tache hypopigmentée transitoire, voire une cicatrice atrophique. Ces lésions sont généralisées et descendantes puisqu'elles apparaissent en premier lieu sur le visage avant de s'étendre sur la totalité du corps. Les **poussées** sont **successives** sur 3 ou 4 jours.

On remarquera donc la coexistence, sur une base érythémateuse, à la fois de vésicules translucides (acuminées et ombiliquées) mais aussi de maculo-papules et de croûtes n'épargnant aucune zone : visage, tronc, cuir chevelu mais aussi éventuellement les muqueuses (érosions arrondies bien séparées entre elles).

❖ Signes associés [18]

A ceci s'ajoute obligatoirement une notion de prurit intense et éventuellement une fièvre supérieure à 38,5° pouvant apparaître dès la phase prodromique de la pathologie.

I-2-2-Diagnostic positif

Le diagnostic positif est avant tout clinique, fondé sur la base [18][20] :

- D'une éruption vésiculaire caractéristique avec possible coexistence de lésions d'âge différent ;
- D'une topographie descendante n'épargnant aucune zone ;

L'interrogatoire consistera à prendre en compte l'âge du patient et la notion de contage varicelleux, à rechercher jusqu'à 14 jours auparavant [18] et devra également faire état d'une notion d'antécédent ou non de varicelle ou de vaccination.

I-2-3-Diagnostic biologique [18][28][19]

❖ Diagnostic virologique indirect

Les Ac spécifiques apparaissent au 5^{ème} jour de la contamination pour atteindre leur maximum 15 jours plus tard [28]. En cas d'éruption, une sérologie permettra de mettre en évidence ces IgM spécifiques sachant donc qu'un prélèvement sérique réalisé dans les premiers jours peut s'avérer trop précoce. Même si elles sont quasi systématiquement mises en évidence dans les primo-infections récentes, les IgM spécifiques peuvent aussi se retrouver au cours d'une réinfection, d'une réactivation (zona). C'est pourquoi les examens sérologiques n'ont pas d'intérêt particulier dans le diagnostic biologique [18] mais seront éventuellement utilisés pour déterminer un statut immunitaire dans certains cas (femme enceinte...) [19].

❖ Diagnostic virologique direct

On privilégiera un prélèvement du liquide vésiculaire pour réaliser une recherche directe du virus soit par immunofluorescence avec un Ac monoclonal ou par amplification génique (PCR) : méthode rapide, spécifique et très sensible permettant de détecter de très faibles quantités d'ADN virale dans le liquide vésiculaire et dans les cellules mononucléées du sang périphérique en période de virémie [18].

Ces examens seront réservés aux formes atypiques ou lorsque le terrain nécessitera un diagnostic de certitude (formes graves ou atypiques dans l'entourage d'une personne immunodéprimée...).[18][19]

I-3-Complications et formes graves

Maladie contagieuse de la petite enfance souvent considérée comme bénigne, certains cas (2,5 à 4%) [24] présentent des formes beaucoup plus sérieuses ou peuvent engendrer des complications parfois mortelles.

I-3-1-La surinfection bactérienne secondaire des lésions cutanées

Complication la plus fréquente chez les moins de 1 an (65%) et les enfants âgés de 1 à 4 ans (60%) [24], elle est due dans un grand nombre de cas à un staphylocoque doré ou un streptocoque provoquant ainsi une impétiginisation.

Les surinfections plus graves demeurent plus exceptionnelles :

- **Syndrome SSSS** (*staphylococcal scalded skin syndrome*) ou épidermolyse staphylococcique se caractérisant par une éruption scarlatiniforme puis desquamative par sécrétion d'une toxine staphylococcique exfoliante ; [18]
- **Dermohypodermite et fasciite nécrosante** streptococcique, très grave, elle nécessite une prise en charge médico-chirurgicale d'urgence ; [18]
- **Dissémination bactérienne** (septicémie). [18]

I-3-2-La pneumopathie varicelleuse [19][24][29][31][32]

Elle concerne 23% des formes compliquées [24], son incidence est estimée de 16 à 33% [31]. Elle se manifeste par la survenue dans la semaine suivant le rash d'une toux avec dyspnée, fièvre, éventuellement douleurs pleurétiques et hémoptysie. Elle peut parfois évoluer rapidement vers une hypoxie avec détresse respiratoire aiguë [29].

Elle est systématiquement mise en évidence à la radio pulmonaire (avec ou sans signes cliniques respiratoires) par la présence d'opacités micro et macro nodulaires multiples bilatéraux de contour net, parfois confluentes, associées ou non à un aspect en verre dépoli [29][32]. Après guérison, elle laisse souvent des nodules calcifiés dans le parenchyme pulmonaire [32].

Parmi les facteurs de risque, citons l'immunodépression, la grossesse, les maladies respiratoires chroniques et le tabagisme avec un taux d'apparition 15 fois supérieurs chez les sujets fumeurs [32].

Même si elle est essentiellement observée chez l'adulte où on la rend responsable d'environ 10% des décès (50% chez les immunodéprimés) [19] on la rencontre également au cours de la varicelle néonatale puisqu'elle constitue la première cause de décès avant 6 mois [29].

I-3-3-Les complications neurologiques [29][30]

Outre la survenue, exceptionnelle, d'un syndrome de **Reye** (qui reste néanmoins du domaine de la iatrogénie), il existe un risque de convulsions lié à l'hyperthermie chez l'enfant [29]. Beaucoup plus rarement encore, on observera quelques complications plus spécifiques : ataxie cérébelleuse régressive et sans séquelle, encéphalite de pronostic défavorable, méningite lymphocytaire, myélite...

La plus grave étant la méningo-encéphalite (1 cas sur 40000 [30]), cause majeure de mortalité ou de séquelles chez le nourrisson et l'adulte. [30]

I-3-4-Les formes profuses et graves [18] [19][30]

Dans certains cas, l'éruption varicelleuse peut s'avérer profuse avec de nombreuses lésions de grandes tailles, ulcéro-hémorragiques, parfois nécrotiques, sans tendance à la guérison et pouvant s'accompagner de signes généraux graves. De plus, on notera la possible survenue de : *purpura fulminans* avec choc et coagulation intravasculaire disséminée, thrombopénie, hépatite, myocardite, arthrite...

I-3-5-Les sujets concernés

I-3-5-1-Les personnes immunocompétentes à risque

❖ Nourrissons et jeune enfant [30]

Le taux de complication est de 5% chez le nourrisson de moins de 1 an et le taux de mortalité est 4 fois plus élevé que chez l'enfant de 1 à 14 ans. Statistiquement :

- Avant 6 mois : les **pneumopathies** prédominent ;
- Entre 6 mois et 1 an : les **encéphalites** prédominent ;
- Les complications infectieuses, en particulier celles des tissus mous (fasciites nécrosantes) sont essentiellement observées avant 5 ans.

❖ Enfants de plus de 5 ans et moins de 13 ans [30]

Il s'agit de la tranche d'âge où les complications sont les plus discrètes, la varicelle y est le plus souvent bénigne et l'adjonction à d'autres pathologies chroniques tels que l'eczéma n'aggrave pas la situation clinique de la varicelle.

❖ Adolescents et adultes jusqu'à 50 ans [30]

Le risque de décès est multiplié par 25 chez l'adulte par rapport à l'enfant. La complication la plus fréquente est la pneumopathie varicelleuse.

❖ Adultes de plus de 50 ans et sujets âgés [30]

La varicelle est très rare dans cette tranche de la population, souvent plus grave de par son altération de l'état général, elle est souvent marquée par des complications pulmonaires et neuroméningées.

I-3-5-2-L'immunodéprimé

Qu'il s'agisse d'un déficit **congénital** ou **acquis** ces sujets présentent des **formes profuses graves** [30][29] plus souvent compliquées par des surinfections bactériennes et avec un risque de dissémination du virus à tous les organes conduisant donc à une atteinte polyviscérale. [19]

Les sujets à risques sont surtout les patients subissant des traitements immunosuppresseurs, les enfants leucémiques non-immuns (avec un risque létal supérieur à 20%[21]) pour lesquels un simple contact peut conduire à une interruption de la chimiothérapie. [19]

Le risque de forme grave existe aussi chez les personnes recevant une corticothérapie générale pour une posologie supérieure ou égale à 20mg/jour d'équivalent prednisone. [29]

L'infection par le VIH, quant-à-elle, ne semble pas aggraver le pronostic mais prolonger l'évolution (forme cutanée atypique) [29] mais la rareté du nombre de cas rend l'évaluation malaisée. [30]

I-3-5-3-Le cas particuliers de la femme enceinte

I-3-5-3-1-La varicelle maternelle

A noter que plus de 90% des femmes enceintes sont immunisées contre le VZV [23] même si elles ignorent avoir contracté la varicelle. En cas de statut immunitaire inconnu, un dosage sérologique s'imposera et le résultat sera connu dans les 24 heures [28]. Si le résultat est négatif, aucun contrôle sérologique ultérieur ne sera requis : le diagnostic sera clinique [28].

Cependant, le risque de contracter une varicelle au cours de la grossesse reste rare avec une prévalence de 5 à 7 pour 10 000 grossesses [29]. Toutefois, l'incidence réelle de l'infection au cours de la grossesse demeure difficile à évaluer mais on peut l'estimer en fonction du nombre de femme en âge de procréer et du risque d'exposition pendant la grossesse. En Grande Bretagne elle est de 0,2 à 0,3% et aux Etats-Unis de 0,16 à 0,46% [28]. En France l'incidence de la varicelle chez la femme enceinte est estimée à moins de 1 grossesse/1000 [34].

S'il existe un risque de pneumopathie varicelleuse chez la mère, les facteurs de risque et la fréquence d'apparition sont les mêmes que chez l'adulte non enceinte [30], l'atteinte pulmonaire s'avère surtout plus sévère du fait de difficultés ventilatoires liées au volume utérin [28].

I-3-5-3-2-Les situations à risques pour l'enfant

C'est en 1947 que Laforêt et Lynch ont décrit pour la première fois une relation entre la varicelle maternelle et l'existence d'anomalies congénitales. On découvre alors qu'il existe un risque de transmission direct à l'enfant par voie transplacentaire dont les conséquences fœtales varieront essentiellement en fonction de la date de survenue de l'éruption maternelle par rapport à l'accouchement. [28]

Notons qu'en cas de varicelle maternelle, une recherche des IgM chez l'enfant à la naissance n'est pas un marqueur suffisamment fiable pour permettre d'exclure une infection acquise *in utero*.

❖ Avant la 20^{ème} semaine de gestation : la fœtopathie varicelleuse [28][33]

Décrit en 1987 par Alkalay, le syndrome de fœtopathie varicelleuse ou « Fetal Varicella Syndrome » (FVS) se présente en cas de contamination avant la 20^{ème} semaine de gestation et, en particulier, entre la 13^{ème} et la 20^{ème} semaine. Le FVS est rare puisqu'il a été admis dans de nombreuses études que le risque malformatif lié au VZV est de 0,4 à 2% [33] mais néanmoins dangereux avec une mortalité de 30% à 2 ans [28].

Le tableau clinique est évocateur de par la présence chez le NN d'**anomalies cutanées** souvent unilatérales se présentant comme des cicatrices en « zig-zag » hypo ou hyperpigmentées. Mais ce ne sont pas tant ces lésions cutanées qui font la gravité de la FVS que [28] :

- Les atteintes **neurologiques** (parésie des membres, hydrocephalie, microcephalie, retard mental) ;
- Les lésions **ophtalmologiques** (choriorétinite, microphthalmie, cataracte) ;
- Les atteintes **musculo-squelettiques** (hypoplasie des membres, hypotrophie des muscles, malpositions).

Plus rarement il a été décrit des **atrésies** et des **sténoses intestinales** ainsi que des hydronéphroses et des reflux vesico-uretraux.

C'est pourquoi, en cas de survenue de varicelle avant la 20^{ème} semaine, une **surveillance en centre de diagnostic anténatal** est recommandée. Malgré l'absence actuelle de recommandations une amniocentèse peut éventuellement se pratiquer 6 semaines après l'éruption afin de poser le diagnostic de contamination fœtale. Précisons qu'un résultat positif ne changera en rien la prise en charge de la grossesse. [28]

Par la suite, un diagnostic invasif sera inutile mais une **échographie mensuelle** est recommandée à la recherche des signes de FVS. En effet, il est désormais possible d'effectuer une corrélation anatomique de ces anomalies pour la forme fœtale de ce syndrome. Il faudra donc rechercher de manière systématique et répétée un retard de croissance intra-utérin, des hypoplasies des membres ou autres anomalies squelettiques ou encore des anomalies cérébrales de taille. Au moindre doute, l'échographie spécialisée pourra être complétée par des examens d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) afin d'examiner le cerveau fœtale.

A noter que l'efficacité préventive des antiviraux dans la FVS n'est pas démontrée. En effet, si l'enfant est contaminé par virémie (donc avant l'éruption maternelle) le traitement sera trop tardif pour être efficace [18].

❖ **Après la 20^{ème} semaine** [28]

Après la 20^{ème} semaine de gestation, les parents peuvent être rassurés malgré un contage maternel puisque le danger est moindre. En effet, si l'enfant est contaminé le syndrome de varicelle congénital existe mais reste exceptionnel, le risque principal étant qu'il contracte un zona dans les premières semaines ou premiers mois de vie. L'amniocentèse n'a donc pas d'intérêt mais une surveillance échographique devra tout de même être réalisée de façon mensuelle.

❖ **En cas de varicelle maternelle périnatale : la varicelle néo-natale** [23][28][33]

En cas de varicelle maternelle contractée dans les **trois semaines précédant l'accouchement**, le risque de transmission à l'enfant est situé entre 20 et 50% [23]. On peut alors voir apparaître, dans les dix premiers jours de vie du NN, une **varicelle néo-natale bénigne** du fait de l'immunité acquise par la transmission des Ac maternels.

La gravité sera beaucoup plus importante si l'éruption varicelleuse survient dans les **5 jours précédents ou les 2 jours suivant l'accouchement** [33]. Le risque de transmission néonatal est alors maximal puisqu'il est de 62% d'atteinte fœtale. La transmission du VZV lors de la virémie à lieu sans que les IgG maternels n'aient eu le temps d'être transmis au fœtus pouvant alors, en l'absence de protection, faire apparaître une **varicelle généralisée congénitale** (car contracté in-utero) par contamination hématogène [28]. Parfois foudroyante, la varicelle néonatale est grave puisque les complications pulmonaires et neurologiques sont fréquentes et conduisent vers un décès dans 30% des cas en l'absence de traitement [28]. Dans ce cas une hospitalisation de l'enfant s'impose, même asymptomatique, ainsi qu'un traitement par aciclovir.

Enfin, si l'éruption maternelle survient **après le deuxième jour du post-partum**, la contagion est alors pharyngée ou cutanée et il s'ensuivra, après 14 jours d'incubation, une forme néonatale relativement bénigne dont le traitement pourra éventuellement se faire par aciclovir [28].

I-3-5-3-3-Conduite à tenir en cas de contage varicelleux [19][28][35]

Au vue du risque de varicelle congénitale, il convient d'envisager l'éventualité d'un contact de la femme enceinte avec un sujet atteint contaminant aussi bien avant que au moment du terme.

En cas de contage, il peut s'avérer utile dans un premier temps de connaître le statut immunitaire de la mère pour savoir si la patiente a été précédemment en contact avec le VZV. Il est donc recommandé d'effectuer une recherche virologique indirecte du VZV par détection des IgG spécifiques [19]. Attention toutefois car les examens sérologiques permettant la mise en évidence des Ac ne sont, pour la plupart, pas suffisamment sensibles et spécifiques. De plus, il n'existe pas de relation étroite entre leur concentration et la protection : si l'absence d'IgG anti-VZV signale bien l'absence d'immunité vis-à-vis de la pathologie, leur présence confirme que le patient est immunisé sans pour autant permettre d'exclure la possibilité d'une réinfection, d'autant plus important lorsqu'il s'agit d'une immunité post-vaccinale [28] (la vaccination qui a pu être pratiquée avant la grossesse ne protège efficacement que contre les formes graves de varicelle et n'évince pas l'éventualité de développer une varicelle clinique ultérieurement).

A l'abstention thérapeutique s'ajoute deux armes médicamenteuses :

- Les **immunoglobulines spécifiques** varicelle-zona (Varitect®) : Ac spécifiques qui, d'après des données observationnelles, si elles sont injectées dans les 96 heures suivant le contage, permettraient de prévenir un certain nombre de cas de varicelle succédant à une exposition récente ou, à défaut d'y parvenir, limiteraient les complications potentiellement graves : on parle d'immunisation passive ; [28][35]
- Le **valaciclovir**.

❖ En cas de contage avant terme [28][34]

Ainsi, pour les patientes séropositives pour le VZV avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), il conviendra, en cas de contage, d'effectuer une simple surveillance clinique et de limiter les contacts avec la personne infectée [28].

Pour les autres cas où la sérologie s'avère négative :

- Les **immunoglobulines** sont discutées pendant la grossesse en raison, non seulement de leur délais d'obtention et de leur coût (absence d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, sous Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France) mais aussi de leur efficacité incertaine [28]. Idéalement, elles doivent être administrées dans les 4 jours suivant le contage ou, au plus tard, dans les 10 jours. [34]
- Le **valaciclovir** : possède une innocuité bien connue au cours de la grossesse et il a été prouvé qu'il permet de diminuer le risque de varicelle grave chez la mère en cas de sérologie négative. En effet, son utilisation sous forme intraveineuse (IV) dans les formes graves et les progrès de réanimation ont permis de réduire la mortalité de 20-45% à 3-14% chez la femme enceinte [28]. Le deuxième intérêt, théorique cette fois ci, serait de diminuer la transmission materno-fœtale en cas d'infection, en particulier si le traitement est débuté avant ou au moment de la première virémie [28]. C'est pourquoi l'antiviral doit être administré dans les 24 heures suivant le contage [34].

❖ En cas de contage à terme [28]

Lorsque le statut immunitaire est inconnu et à un terme supérieur à 37 SA, il peut être proposé :

- Un **accouchement programmé** dans les 10 jours suivant le contage ;
- Une injection d'**immunoglobuline** lorsque le contage date de moins de 72 heures (en prenant compte l'existence d'une contagiosité 48 heures avant l'éruption) ;
- Une prescription de **valaciclovir**.

I-4-Prise en charge

En cas de varicelle bénigne, il s'agit d'un traitement **ambulatoire** symptomatique avec 2 objectifs : **soulager** les symptômes et **prévenir** les complications.

I-4-1-Sur le plan local : le traitement des lésions [18][19][20][23][30][37]

❖ Au stade vésiculaire

Eviter l'exposition au soleil qui aurait non seulement pour conséquence d'augmenter le risque d'extension des vésicules aux zones concernées.

Une **lotion asséchante** peut alors être utilisée : Cicaplast® Lotion asséchante La Roche Posay, Cytellium® A-derma... A cet effet, on déconseillera l'utilisation d'éosine qui, en colorant la peau en rouge, peut masquer une éventuelle surinfection. De la même façon qu'il faudra proscrire l'utilisation de talc, crème ou pommade avant que les vésicules ne soient crouteuses afin d'éviter la macération [18][29].

❖ Au stade croûteux

On pourra utiliser des crèmes ou baumes permettant d'accélérer le phénomène de cicatrisation, à raison de deux applications par jour en couche épaisse : Cicalfate® Avène, Cicaplast® Roche posay, Dermalibour®...

Ici aussi, on conseillera d'éviter l'exposition au soleil car il y a un risque, comme pour toute cicatrice, d'hyperpigmentation sur l'épiderme fragilisé par la cicatrisation.

❖ En cas de lésions buccales

Eviter les aliments salés, épicés ou les fruits acides qui auraient un effet irritant. Il sera possible d'utiliser des produits tels que Hyalugel® Spray buccale à partir de 30 mois à raison de 2 pulvérisations 3 à 5 fois par jour, ou sous forme de gel à partir de 6 ans. En se répartissant de façon homogène sur la surface buccale il permettra un apport en acide hyaluronique proche de celui présent dans la muqueuse gingivale. Il aura alors une action anti-œdémateuse et réparatrice sur les lésions de la cavité buccale.

❖ En cas de surinfections

Des antibiotiques **antistaphylococciques** et **antistreptococciques** (type macrolide) devront être envisagés. [30][36]

I-4-2-Les règles d'hygiène [29][18][30]

Les lésions varicelleuses pouvant être conséquentes et demeurer une vie entière, des mesures simples s'imposent pour éviter les lésions de grattage:

- Les **ongles** doivent être **courts** et **propres** pour limiter le risque de surinfection ;
- Se contenter d'une ou deux **toilettes quotidiennes** en conseillant d'utiliser de l'**eau tiède** (l'eau trop chaude augmentant le prurit) et d'**éviter les bains** qui, eux, ramollissent les croûtes et augmentent le risque d'apparition de cicatrices ;
- Utiliser un **savon doux** à visée anti-irritante et apaisante ou un pain dermatologique non détergent type (Lipikar® Savon surgras La roche Posay,...) ;
- Sécher la peau en **tamponnant** pour éviter de frotter les lésions.

Préconiser éventuellement une solution moussante antiseptique à base de chlorhexidine comme le Cytéal® pour **prévenir la surinfection**. A ce titre il sera impératif de faire des badigeons avec un antiseptique tel que la chlorhexidine, en solution aqueuse de préférence : Diaseptyl®, ou l'hexamidine (Hexomedine®)

I-4-3-Prise en charge du prurit [30][38]

Dans un premier temps, on pourra conseiller des lotions à base de **camomille**, réputée pour ses vertus calmantes et apaisantes. Ensuite, on utilisera en l'absence de contre-indications un antihistaminique anti-H1 (AH1) [30] :

- Chez l'adulte de plus de 15 ans : cétirizine (Virlix® liste 2, Zyrtecset® (NR) ou génériques sans ordonnance), levocétirizine (Xyzall®, liste 2), loratadine (Claritine® liste 2, ou génériques sans ordonnance) desloratadine (Aerius® sous ordonnance liste 2 ou génériques sans ordonnance) ;
- Chez l'enfant, principalement des spécialités listées tel que le méquitazine (Primalan®, liste I), desloratadine sous forme de sirop (Aerius®, liste II) ou à partir de 6 ans, un demi comprimé de cétirizine.

Ces spécialités vont, par action **antagoniste spécifique** et **compétitif** sur les récepteurs H1 de l'histamine, inhiber les réactions histaminiques telles que l'augmentation de la perméabilité capillaire et la vasodilatation.

Leur intérêt réside à la fois dans :

- Leur longue demi-vie plasmatique, permettant une administration journalière unique ;
- L'absence d'effets anticholinergiques (sauf pour la méquitazine) ;
- Leur faible passage au niveau de la barrière hémato-encéphalique réduisant ainsi les effets sédatifs connus des antihistaminiques de 1^{ère} génération.

Au vue du surcroît d'intensité du prurit la nuit et des possibles conséquences sur l'éveil des AH1, il faudra préconiser une administration le soir au coucher.

I-4-4-Prise en charge de la fièvre et risque de l'automédication [29][30][36][39]

En plus de rappeler les mesures physiques appropriées (ne pas trop couvrir l'enfant, penser à s'hydrater et aérer la pièce [36]) on portera une attention particulière sur le choix de l'antipyrétique puisque seule l'utilisation de paracétamol est envisageable, quel qu'en soit la forme (sirop, suppositoire, sachet...), en respectant la posologie maximale de 60mg/Kg/24h, en 4 prises séparées de 6 heures minimum chacune (avec un maximum de 4g par jour chez l'adulte).

En effet, il faudra proscrire l'acide acétylsalicylique (AAS ou Aspirine) puisqu'un lien entre son utilisation au cours d'un syndrome viral et la survenue d'un **syndrome de Reye** a été démontré aux Etats-Unis au début des années 80. Il s'agit d'une pathologie bulleuse mucocutanée aiguë rare [43] mais pouvant présenter un risque vital associant une atteinte cérébrale (encéphalopathie) mortelle dans 80% des cas [29] avec une stéatose hépatique voir même polyviscérale.

De la même façon qu'il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement par Anti-inflammatoire Non Stéroïdien (AINS) en raison du risque de complications infectieuses sévères. Ceci serait dû au fait qu'ils entraînent, de par leur mode d'action, une inhibition de l'activité de phagocytose des polynucléaires.

Une mise en garde est donc de rigueur quant aux risques de l'automédication chez l'enfant.

I-4-5-Traitements complémentaires : proposition homéopathiques [40][41]

Un traitement homéopathique peut être instauré par le pharmacien et ainsi venir se greffer aux traitements allopathiques dans le but de **compléter** la prise en charge. Avec :

Le plus tôt possible : Vaccinotoxinum 15 CH - 1 dose					
Au stade vésiculaire		En présence de lésions crouteuses	En fin d'éruption	En cas de prurit	En phase de guérison, pour éviter les cicatrices
Rhus toxicodendron 9CH	Cantharis 5CH	Mezereum 9CH	Sulfur iodatum 15CH	Croton tiglium 9CH	Antimonium tartaricum 5CH
3 granules de chaque 4x/jour		5 granules 4x/jour	1 dose	5 granules toutes les 2 heures	5 granules 3x/jour

Tableau 4 : Proposition homéopathique dans la prise en charge de la varicelle

I-4-6-Prise en charge des formes graves ou compliquées : place des antiviraux

Les **antiviraux analogues des bases puriques et pyrimidiques** actifs sur les virus à DNA comme le VZV apportent une alternative thérapeutique importante à condition d'être employés dans les 24 premières heures après l'apparition des vésicules. [42]

❖ L'aciclovir

Sa spécificité lui vient du fait que ses biotransformations jusqu'à une forme active dépendent de la présence de thymidines kinases virales et non cellulaires d'où une forme active présente uniquement dans les cellules infectées. [44]

Attention toutefois car la néphrotoxicité secondaire de l'aciclovir obligera, dans certains cas, à une surveillance de l'activité rénale. [45]

Ainsi, l'utilisation d'aciclovir par voie intraveineuse (Zovirax®IV) est recommandée dans les cas suivants [23][30][42][45] :

- **Femme enceinte** dont la varicelle survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement (Hors AMM) à raison de 15mg/Kg toutes les 8 heures pendant 8-10 jours ; [30]
- **Varicelle du NN** (Hors AMM) à 20mg/Kg toutes les 8 heures pendant 8-10 jours ; [45]
- **NN** si la mère a contracté une varicelle 5 jours avant ou 2 jours après l'accouchement (Hors AMM) à raison de 20mg/Kg toutes les 8 heures pendant 8-10 jours ;
- **Forme grave de l'enfant de moins de 1 ans** (Hors AMM) entre 10 et 20mg/Kg ;
- En cas de **pneumopathie varicelleuse** (Hors AMM) : Il n'y a pas eu d'étude clinique randomisée permettant de déterminer si un traitement antiviral par aciclovir peut prévenir une telle complication ou s'il réduit la sévérité de l'atteinte pulmonaire déjà déclarée. Néanmoins, son usage à raison de 10mg/Kg/jour donne d'excellents résultats lorsqu'il est débuté dans les 24 à 48h suivant le rash cutané [32].
- **Immunodépression** quel qu'en soit la cause (AMM) à raison de 10mg/Kg chez l'adulte et 10 à 20mg/kg chez l'enfant. Il conviendra d'être particulièrement attentif aux **formes atypiques ou prolongées**, qui témoigneraient d'une **résistance virale** à l'aciclovir [42]. Cette situation fera alors discuter des alternatives thérapeutiques que sont le foscarnet et le cidofovir en fonction du type de résistance mis en évidence après étude virologique phénotypique et génotypique [42].

I-5- Prophylaxie

I-5-1-La protection collective

❖ Pour l'enfant : L'éviction scolaire[22][30]

Au vue de la contagiosité de la pathologie, il sera important d'éviter tout contact avec des sujets non immuns. Une éviction du milieu scolaire est donc requise de façon réglementaire jusqu'à la chute des croûtes sans apparition de nouvelles vésicules. Malgré tout, la période de contagiosité pré-éruptive limite grandement le contrôle de l'épidémie et remet en question l'efficacité d'une exclusion.

❖ Pour l'adulte, notamment les patients à risques [22]

Il s'agit du respect de protections standards vis-à-vis des transmissions de type « air » ou « contact » et ce dès la présomption du diagnostic et jusqu'à l'assèchement des croûtes. A savoir le port éventuel d'un masque de protection respiratoire de type FFP1 et de gants lors de tout contact avec la personne infectée, suivit d'un lavage méticuleux des mains.

1-5-2-La prévention vaccinale

❖ Les vaccins

En France, 2 vaccins monovalents se partagent l'AMM depuis décembre 2003 tous deux produits sur des cellules diploïdes humaines à partir de la souche OKA reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- Varivax[®] suivant un schéma vaccinal de **2 doses** espacées de 4 à 8 semaines ; [46]
- Varilrix[®] suivant un schéma vaccinal de **2 doses** espacées de 6 à 10 semaines. [46]

Ils sont utilisables chez le **sujet sain** à partir de 12 mois

Les essais cliniques ont démontré qu'un délai de six semaines était nécessaire pour que l'**efficacité vaccinale** se manifeste après administration d'une dose pour les moins de 12 ans et de deux doses pour les sujets plus âgés. [47]

La **persistance des Ac** et donc, la durée de **protection** induite par le vaccin est inconnue mais serait supérieure à 7 ans [47]. Cependant, l'exposition au virus sauvage circulant peut également expliquer ce maintien de l'immunité [21].

Aucun dérivé salicylé ne devra être administré dans les 6 semaines suivant l'injection en raison du risque de syndrome de Reye. [48]

Il est également important d'informer les sujets vaccinés d'une possible éruption post-vaccinale varicelliforme au niveau du site d'injection. Si un rash généralisé apparaît il sera impératif d'éviter tout contact avec des personnes immunodéprimées pendant dix jours [46].

Nb : Il existe deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle : Proquad[®] et Priorix tetra[®], détenteur d'une AMM Européenne mais non commercialisés en France pour le moment. [46]

❖ Prise en charge :

Seules certaines indications ouvriront le droit à la prise en charge ou au remboursement du vaccin par l'assurance maladie.

❖ Recommandations :

Il s'agit de vaccins à virus vivant atténué monovalent et sont donc déconseillés à la fois chez la **femme enceinte** et **l'immunodéprimé**. La vaccination devra donc avoir lieu sous couvert d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer et il faudra rappeler que toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. De plus, en raison du risque de transmission à l'enfant, la vaccination n'est pas non plus recommandée pour les femmes qui allaitent. Dans cette situation, la vaccination des femmes exposées sans antécédents de varicelle ou connues pour être séronégatives devra être évaluée au cas par cas. [48][49]

Rappelons que la vaccination généralisée contre la varicelle à partir de 12 mois n'est pas encore recommandée dans une perspective de santé publique. D'où l'intérêt de documenter les antécédents cliniques et de réaliser, le cas échéant, une sérologie afin de préciser le statut immunitaire et de proposer alors une vaccination en cas de réceptivité virale, conformément aux recommandations en vigueur [49][46] :

- Chez les adolescents âgés de 12 à 18ans sans antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (contrôle sérologique préalable réalisable) ;
- Chez les femmes en âges de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, sans antécédent clinique de varicelle (contrôle sérologique facultatif) ;
- Dans les suites d'une première grossesse en l'absence d'antécédent clinique de varicelle et sous couvert d'une contraception efficace les mois 3 mois suivant ;
- Quand il n'y a pas d'antécédent clinique de varicelle et que la sérologie est négative chez tout professionnel en contact avec la petite enfance, toute personne en contact étroit avec des immunodéprimés et enfin dans les 6 mois qui précèdent une greffe d'organe solide chez les enfants candidats receveurs ;
- Pour les professionnels de santé sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative les recommandations sont les suivantes :
« *profession de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou, à défaut, déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risques de varicelles grave (immunodéprimé, service de gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladie infectieuse, néphrologie).* » ;
- Les adolescents à partir de 12 ans et les adultes exposés à la varicelle (immunocompétent et sans antécédent de varicelle) dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption.

❖ La vaccination post-exposition [35]

Quelques données disponibles suggèrent qu'un vaccin administré dans les 72 heures suivant l'exposition permettrait de réduire le risque de varicelle et surtout d'en éviter les complications. Cette visée prophylactique est due à la rapidité d'acquisition de la protection par le vaccin : réponse immunitaire à médiation cellulaire et réponse anticorps en l'espace de cinq jours.

Toutefois il s'agit d'études à faibles niveaux de preuves, menés sur de petits effectifs, essentiellement sur des enfants exposés et très peu sur des adultes. De la même façon que cela ne tient pas compte de l'efficacité de cette vaccination post-exposition au-delà de trois jours. Les données demeurent malgré tout encourageantes puisqu'elles indiquent que cela permettrait une réduction de plus d'un quart des cas de varicelle de l'adulte attendus chaque année.

II-Le zona

II-1-Epidemiologie [18][23][29][87]

On considère que le zona touche 1,4 cas pour 100 personnes en France, 20% de la population est touchée [18]. Son incidence augmente après 50 ans pour atteindre son maximum au-delà de 75 ans alors qu'il est rare dans l'enfance et, chez le jeune adulte, il doit faire rechercher une infection au VIH [29]. En effet, plus de 60% des cas surviennent après l'âge de 45 ans et plus de 50% des plus de 80 ans développeront un zona. [87]. La forme la plus fréquente est le zona dorso-lombaire (50% des cas) [29].

En règle général, le zona ne survient qu'une fois dans la vie et le risque de contracter une varicelle autour d'un cas de zona est de 25%. [23]

II-2-Physiopathologie [23][29]

Il s'agit de la **résurgence virale localisée** de la varicelle, correspondant à la réactivation des VZV restés latents dans les ganglions sensitifs annexés à la moelle épinière. Cette rupture de l'état de latence est due à [23] :

- La modification de la pathogénicité du virus sous l'action de différents facteurs ;
- Une modification de l'immunité cellulaire : la sénescence du système immunitaire expliquerait la fréquence de l'affection chez les personnes âgées.

La survenue d'un zona chez l'enfant s'expliquerait par le faible pouvoir immunisant des varicelles survenant in utero ou chez le nourrisson encore protégé par les Ac maternels. [29]

Le zona s'exprime alors sur le trajet d'une racine nerveuse : un **métamère** ou plusieurs métamères contigus.

II-3-Clinique et diagnostic

II-3-1-Manifestations cliniques

❖ **Aspect des lésions** [18] [29]

Le zona se manifeste par un placard érythémateux précédant l'apparition de vésicules à liquide clair groupées en bouquet sur fond érythémateux pouvant parfois confluer en bulles polycycliques. Après 2 ou 3 jours, les vésicules se flétrissent et se dessèchent laissant alors place à des croûtes ou des érosions ulcéreuses pouvant parfois être nécrotiques. Une dizaine de jours plus tard, les croûtes tombent laissant apparaître des cicatrices atrophiques hypochromiques.

❖ **Topographie** [18][23][29][30]

L'expression clinique du zona est généralement limitée au dermatome correspondant au ganglion sensitif dans lequel a lieu la réactivation [30] et peut donc survenir sur n'importe quel territoire cutané mais sa topographie radicalaire unilatérale est très évocatrice [29].

Le plus fréquent est le zona **intercostal** ou dorsolombaire par réactivation du virus dans les ganglions nerveux rachidiens, marqué par une éruption en demi-ceinture [23].

Au **niveau facial**, la localisation au ganglion nerveux crânien est moins fréquente mais une atteinte :

- Du ganglion de Gasser, où se rejoignent les fibres du trijumeau, se manifestera par une éruption dans les divers territoires faciaux qu'innervent les trois branches de ce dernier :
 - Le nerf **ophtalmique** de willis (**V1**) qui innerve les téguments du front, de l'œil et de ses annexes sera responsable d'une atteinte oculaire et une éruption nasinaire témoignera de l'atteinte du rameau nasal interne ; [18]
 - Le nerf **maxillaire** (**V2**) qui innerve les téguments de la joue, de la paupière inférieure, de la lèvre supérieure et le maxillaire ; [23]
 - Le nerf **mandibulaire** (**V3**) qui innerve les téguments de la mandibule, du menton, de la lèvre inférieure et de la langue. [23]

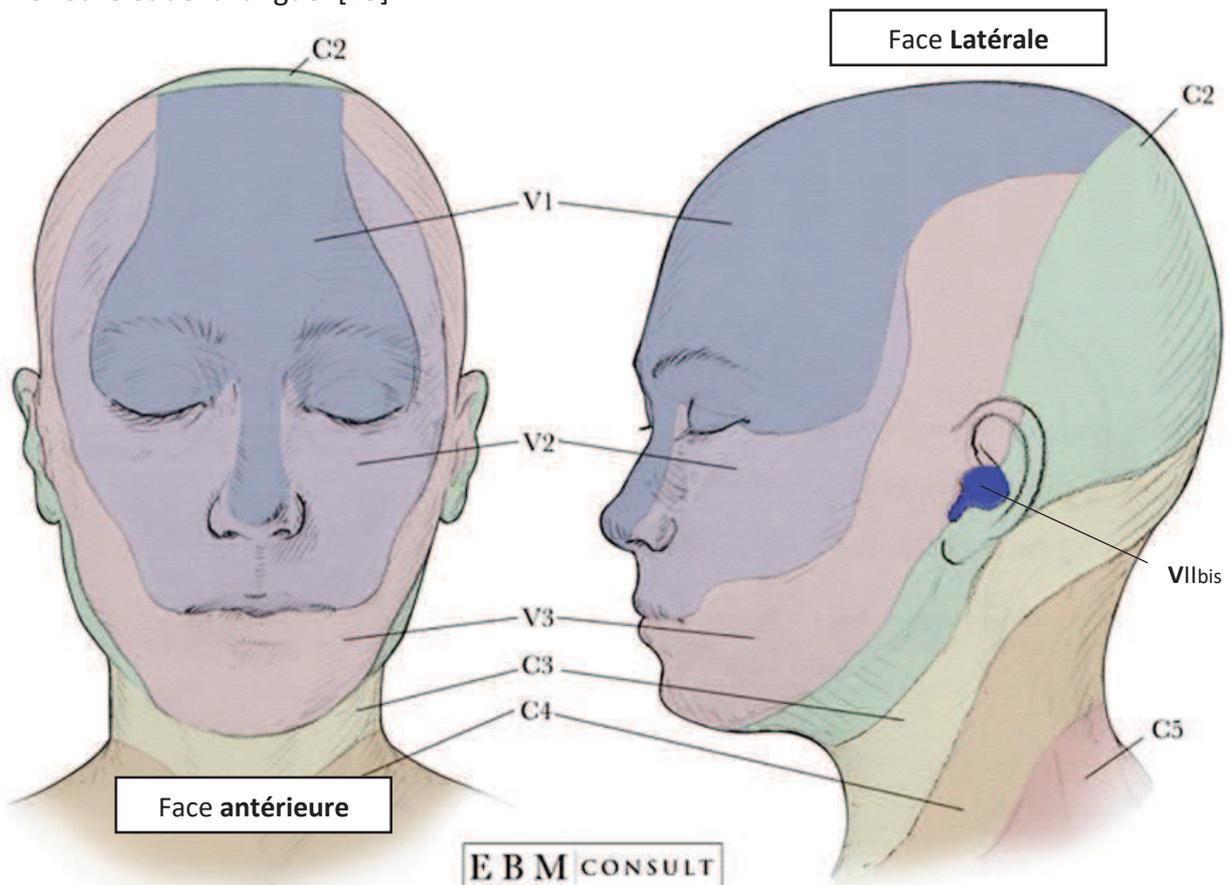


Figure 15 : Représentation schématique des dermatomes faciaux (Nerfs cervicaux notés de C1 à C5)

- Du ganglion géniculé, le nerf intéressé sera le nerf de **Wrisberg** (**VIIbis**), branche sensitive du nerf facial (VII) dont le territoire cutané se réduit à la zone de **Ramsay-Hunt** (conduit auditif externe et conque de l'oreille).

L'éruption discrète sera ici en contradiction avec la vive **otalgie** et l'anesthésie des deux tiers antérieurs de l'hémilangue parfois observée, pouvant même aller jusqu'à la paralysie faciale [18].

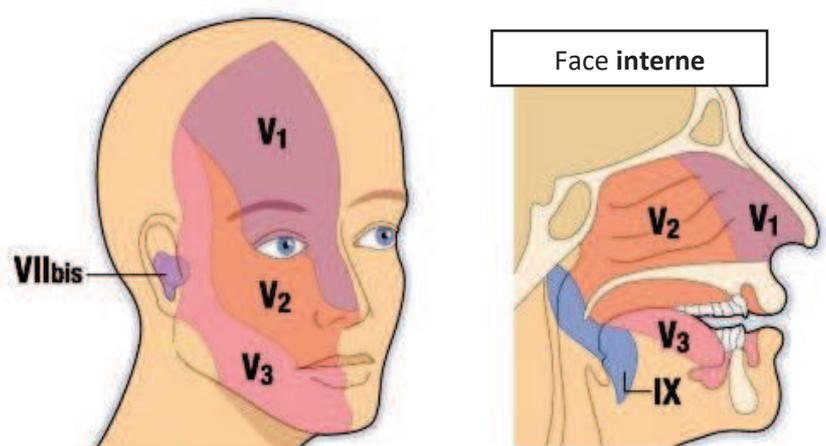


Figure 16 : Représentation schématique des dermatomes faciaux bis (IX étant le nerf glossopharyngien)

❖ Douleurs associées [18]

Des douleurs brutales unilatérales, à type de brûlures, parfois plus vives en « coup de poignard » accompagnent l'éruption vésiculeuse (la précèdent parfois de 3 ou 4 jours) et sont spontanément résolutive à la guérison des lésions. Elles sont souvent intenses, lancinantes et prolongées et vont parfois perdurer bien au-delà ou encore, apparaître plus tardivement : on parle d'algies post-zostériennes.

❖ Autres signes associés[30]

Les éruptions s'accompagnent parfois d'un syndrome infectieux discret marqué par une légère fièvre (38°C) et une adénopathie dans le territoire concerné.

II-3-2-Facteurs de risques de survenue d'un zona

Les événements stressant doublent le risque de déclenchement d'un zona [87]. A côté de cela, certaines pathologies font accroître ce potentiel de survenue : dépression, rhinite allergique, bronchite chronique, hypothyroïdie, arthrose ainsi que le diabète (type 2 en particulier) qui, en modifiant les caractéristiques de la réponse immunitaire, va multiplier par 3 le risque de zona chez les patients de plus de 65 ans entraînant un surrisque de douleurs post-zostériennes de 20% [87]. Pour les diabétiques, si une hospitalisation doit avoir lieu, la durée de séjour se voit augmentée de 4 jours et le coût de 40% en cas de zona. [87]

II-3-3-Diagnostic positif

Les manifestations cliniques du zona sont suffisamment spécifiques pour un diagnostic positif sûr et rapide par un examen clinique bien mené. [30]

❖ Examen clinique et interrogatoire [29][30][18]

Les arguments cliniques en faveur du **diagnostic positif** sont l'aspect, l'unilatéralité et la localisation des lésions ainsi que l'existence de douleurs radicalaires associées.

L'interrogatoire devra essentiellement rechercher un antécédent d'infection varicelleuse et les risques de comorbidités associés à la survenue de douleurs post-zostériennes .

❖ Diagnostic biologique [30][20]

Comme pour la varicelle, le diagnostic biologique n'a pas sa place pour détecter un zona dans la pratique courante. Néanmoins, il pourra être réalisé, en cas de doute (notamment pour le diagnostic différentiel avec un herpès), de formes atypiques ou lorsque le terrain du patient nécessitera un diagnostic de certitude. On pourra alors effectuer :

- Une recherche directe du VZV par immunofluorescence ou par culture à partir d'un prélèvement du liquide des vésicules ;
- Une amplification du génome virale par PCR sur des prélèvements de lésions. Le Référentiel en microbiologie médicale (Rémic) 2015 indique que la PCR VZV est devenue l'examen diagnostic de choix et s'applique, par exemple, sur écouvillonnage cutanéomuqueux, prélèvement d'humeur vitrée ou aqueuse, de liquide cérébro-spinal (LCR) ou encore, dans de rares cas, sur échantillon sanguin à la recherche d'un zona viscéral chez l'immunodéprimé présentant une pancréatite ou une hépatite fulminante. Cependant, la PCR pour les virus HSV et VZV n'est actuellement pas inscrite à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM). [20]

II-3-4-Diagnostic différentiel [18][23] [30]

Un zona étendu pourra porter à confusion avec :

- Une forme disséminée d'une infection à *Herpes Virus Simplex* ;
- Un eczéma si le zona s'avère peu vésiculeux.

II-4-Complications et forme grave

II-4-1-Complications

❖ Les algies zostériennes

Les douleurs **neuropathiques** associées au zona dominant les complications [30], par leur caractère potentiellement éprouvant. On distingue :

- Les algies **zostériennes** quasi constante lors de la phase aiguë, apparaissant parfois avant l'éruption, sur la totalité du territoire innervé ; [18]
- Les algies **post-zostériennes**, pouvant s'installer sur plusieurs années et dont le retentissement peut s'avérer considérable sur la qualité de vie. Il semblerait que l'existence de douleurs pré-éruptives, l'intensité des douleurs à la phase initiale, la gravité des lésions cutanées soient autant de facteurs prédictifs des algies post-zostériennes. [30]

❖ Les autres complications [18][29]

On pourra également observé :

- Un risque de **surinfection** des lésions ;
- Une **méningo-encéphalite** : traduit cliniquement par l'apparition de céphalées associées à une hyperthermie et une photophobie ;
- Une **angéite granulomateuse** : rare, elle se manifeste par une hémiplégie controlatérale.

II-4-2-Formes graves

Le zona, dans sa forme grave, peut s'avérer **généralisé** ou **hémorragique** avec des atteintes systémiques et viscérales (pulmonaires, hépatiques ou encéphaliques). Cette forme demeure très rare chez le sujet immunocompétent [30] et se rencontrera essentiellement sur certains terrains [18].

❖ Cas particuliers du zona ophtalmique [18][29][30][50][87]

Atteinte de la division ophtalmique du trijumeau lors d'une réactivation du VZV resté latent dans le ganglion de Gasser, le zona ophtalmique est fréquent puisqu'il représente 10 à 25% des cas de zona [50][87]. En l'absence de traitement, il expose le patient à des risques de complications oculaires (dans 70% des cas environ [50]) pour lesquelles toutes les structures du globes peuvent être touchées, on remarque :

- Une **atteinte cornéenne**, fréquente et inquiétante car elle comporte une inflammation chronique, des troubles de la sensibilité cornéenne et des douleurs intenses et prolongées [50]. Les kératites précoces seront superficielles et régressives alors que les kératites stromales et neurotrophiques liées à l'anesthésie cornéenne seront durables [29].
- Une **uvéite**, fréquente et lentement régressive ;
- Une possible atteinte de la paupière, la sclère, l'épisclère, la conjonctive et la rétine.

Les séquelles seront alors susceptibles d'aboutir à la **perte fonctionnelle** (en compromettant la vision de façon irréversible) et **anatomique** de l'œil concerné [30], obligeant alors à un examen ophtalmologique systématique, non seulement en cas de zona ophtalmique mais aussi si [30] :

- Présence d'un œdème palpébrale ;
- Baisse de l'acuité visuelle et/ou hyperémie conjonctivale ;

II-4-3-Les formes selon l'âge

❖ Jeunes enfants [18][30]

Une contamination fœtale ou la contraction d'une varicelle dans les premiers mois de vie peuvent être responsable de l'apparition d'un zona. Cependant, cela reste rare avant 4 ans et ne présente pas de caractère de gravité.

❖ Adultes de moins de 50 ans [30]

Le zona reste localisé et guérit généralement rapidement sans séquelle notable.

❖ Adultes de plus de 50 ans et personnes âgés [18][29][30]

Les complications oculaires du zona ophtalmiques sont beaucoup plus fréquentes après 50 ans [29]. Les algies post-zostériennes, souvent associées à une hypoesthésie du territoire concerné [18], voient, avec l'âge, une croissance de :

- Leur incidence : 50% à 50ans pour atteindre plus de 70% à 70 ans ; [30]
- Leur fréquence de survenue et leur intensité : les sujets de 50 ans et plus ont une prévalence 15 fois plus importante à 30 jours et 27 fois à 60 jours que ceux de moins de 50 ans. [30]

❖ Les personnes immunodéprimés

L'immunodépression favorise la survenue d'un zona [30] et augmente le risque de dissémination du VZV, avec, parfois, émergence de formes graves avec atteintes viscérales.

Chez ces sujets, l'éruption prend alors généralement une forme ulcéro-hémorragique parfois nécrotique et, exceptionnellement, on verra apparaître un zona bilatéral ou touchant de façon étagée plusieurs métamères [18]. Le zona généralisé sera alors caractérisé par une éruption zoniforme dans un métamère suivie de l'apparition de vésicules varicelliformes distinctement séparées les unes des autres et disséminées sur tout le corps en dehors du dermatome initialement touché.

Les sujets dont l'immunodépression expose à ce risque sont [30] :

- Ceux atteints de leucémies aiguës ;
- Ceux atteints de lymphomes en traitement ;
- Ceux atteints de lupus érythémateux ;
- Les greffés ou transplantés ;
- Les patients soumis à une chimiothérapie cytotoxique ou un traitement immunodépresseur (y compris les corticoïdes au long court) ;
- Les sujets infectés par le VIH.

II-5-Prise en charge

II-5-1-Prise en charge de la phase aiguë

❖ Les règles d'hygiène

Elles seront similaires à celle décrites pour la prise en charge de la varicelle, à savoir :

- Des ongles courts et propres pour limiter le risque de surinfection en cas de grattage ;
- Pour la toilette, privilégier une douche quotidienne (ou biquotidienne) à l'eau tiède plutôt qu'un bain qui aura tendance à favoriser la macération et à ramollir les croûtes ; [30]
- Privilégier un soin lavant (pain...) dermatologique doux et ne contenant pas d'antiseptique. [30]

❖ Autres

Eduquer le malade à la reconnaissance des signes d'apparition d'un zona (ophtalmique en particulier) afin d'en faciliter la prise en charge rapide.

❖ Sur les lésions

L'utilisation de **chlorhexidine** sous forme aqueuse peut être intéressante pour prévenir les surinfections [30] mais l'application de tout autre produit (talc, crème, pommade, gel) ainsi que de topiques antibiotiques, antiviraux, antiprurigineux et anesthésiques n'est pas recommandée. [30]

Les corticoïdes locaux sont limités au traitement des complications du zona ophtalmique : kératites immunologiques et uvéites antérieures. [30][18]

❖ La prise en charge de la douleur de la phase aiguë (<1mois après l'éruption) [30]

Le jury de la *Conférence de consensus de prise en charge des infections à VZV* préconise l'utilisation d'une échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur afin de mieux contrôler l'effet antalgique des traitements qui seront alors utilisés de manière graduelle :

- En première intention, les douleurs modérées seront traitées par un antalgique de classe II tel que le paracétamol codéiné.
- Si les douleurs résistent on envisagera alors l'utilisation de morphine en débutant à de faibles doses.
- La corticothérapie orale n'est pas conseillée et n'a pas fait preuve de son efficacité dans la prévention des douleurs post-zostériennes.

❖ En cas de surinfection

Il faudra alors envisager la prescription d'une antibiothérapie systémique à la fois antistaphylococcique et antistreptococcique [30].

II-5-2-Prise en charge des douleurs post-zostériennes

Le traitement des douleurs névralgiques post-zostériennes nécessite d'autres approches.

❖ Les antidépresseurs tricycliques (Tofranil®, Anafranil®, Laroxyl®) [30][51]

Psychotropes thymo-analéptiques, ils agissent par plusieurs mécanismes d'action :

- Effets noradrénergiques par inhibition de la recapture de la noradrénaline ;
- Effets sérotoninergiques par inhibition de la recapture de la sérotonine ;
- Effets anticholinergiques centraux et périphériques à l'origine des effets indésirables (EI).

L'amitriptyline (Laroxyl®), la clomipramine (Anafranil®) et l'imipramine (Tofranil®) possèdent une AMM dans cette indication en raison de leur action antalgique retardée de 5 à 10 jours à une **dose inférieure à la dose antidépressive** soit, en moyenne, 40 à 75mg par jour en 1 à 2 prises à atteindre progressivement par palier de 10 à 25mg en raison des EI centraux (sommolence diurne, asthénie, confusion mentale...).

❖ Les anticonvulsivants

➤ **La carbamazépine** (Tégrétol®) [30][52]

Grâce à son effet antalgique, de nombreuses études ont démontré son intérêt dans la prise en charge des névralgies du trijumeau qu'elle améliore à court terme dans 80% des cas avec une résistance ultérieure dans 10% des cas. On l'utilise à la dose de 200mg/jour au début puis par paliers de 100mg tous les 3 à 7 jours jusqu'à une dose de 800 à 1200mg/ jour.

En mettant toutefois en garde contre les EI liés à l'instauration du traitement (fatigue, somnolence, maux de tête, vertiges...) qui sont généralement spontanément résolutifs en l'espace de 8 à 10 jours et dont la survenue est réduite en fragmentant les doses ou en réduisant les prises [52].

Il s'agit d'un puissant inducteur enzymatique entraînant de nombreuses interactions médicamenteuses.

➤ **La gabapentine** (Neurontin®) [30][52]

Son action bénéfique dans les douleurs neuropathiques lui valent une indication dans le traitement des douleurs post-zostériennes à la dose maximale de 3600mg/jour en 3 prises.

Ses EI neuropsychiques (sommolence, sensation vertigineuse...) essentiellement présents en début de traitement motive l'utilisation d'une posologie d'attaque fragmentée :

- 1^{er} jour : 300mg 1 fois par jour ;
 - 2^{ème} jour : 300mg 2 fois par jour ;
 - 3^{ème} jour : 300mg 3 fois par jour.
- } S'en suit une posologie adaptée en fonction des résultats.

➤ **La Prégabaline** (Lyrica®) [30][52][89]

Analogue de l'acide gamma-aminobutyrique il réduit l'influx calcique au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques et diminue la sécrétion de plusieurs neurotransmetteurs impliqués dans la douleur [89]. Il est donc indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte.

Le traitement doit être instauré à la dose de 150mg par jour à augmenter ensuite en fonction de la tolérance et de la réponse du patient jusqu'à 300mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours sans dépasser 600mg par jour après un autre intervalle de 3 à 7 jours.

Les EI sont, ici encore, d'ordre neuropsychiques avec somnolence, vertige (10%)[89]... Obligeant une réduction de la posologie chez les plus de 65 ans [89]. De plus, un syndrome de sevrage (anxiété, nausée..) peut apparaître à l'arrêt du traitement.

Malgré l'efficacité prouvée de ces traitements, leurs effets indésirables, appliqués sur une catégorie de patients généralement âgés et polymédicamentés, les rends difficiles à manipuler.

❖ Le Versatis®

Cet anesthésique local sous forme d'emplâtre imbibé de lidocaïne est utilisable sans dépasser une application de plus de 12 heures par jour. [18]

II-5-3-Place des antiviraux

❖ L'aciclovir (Zovirax®) [18][30][44][45][50][53][57]

L'aciclovir est phosphorylé en sa forme active : aciclovir triphosphate qui inhibe très sélectivement l'ADN-polymérase virale après activation par la thymidine kinase virale.

Sa toxicité cellulaire est très inférieure à celle des analogues de nucléosides activés par les thymidine-kinases cellulaires puisque seules les cellules infectées par le virus en phase de multiplication peuvent réaliser la phosphorylation nécessaire à son activation offrant ainsi un très bon rapport bénéfices/risques.

En raison de ce mécanisme d'action, l'aciclovir n'agit pas sur la forme latente du virus.

Les spécialités ayant une indication dans le traitement du zona sont :

- **Zovirax®800mg** : forme orale indiquée dans les préventions des douleurs et complications oculaires du zona ;
- **Zovirax®IV** : Perfusion indiquée dans le traitement des méningo-encéphalites herpétiques, l'herpès néonatal, le traitement des infections à VZV chez l'immunodéprimé et des formes compliquées chez l'immunocompétent.

Parmi les effets indésirables, citons les céphalées (13%), nausées et/ou vomissements (5 à 8%) et les diarrhées (2%).

Son utilisation chez la femme enceinte n'est pas documentée et est donc hors AMM [57].

Des souches résistantes à l'aciclovir sont apparues chez l'immunodéprimé. [18]

❖ Le valaciclovir (Zelitrex®500mg) [44][45]

Ester de valine de l'aciclovir (prodrug), fonctionnant sur le même mécanisme d'action mais ayant une meilleure biodisponibilité de par son importante augmentation de l'absorption digestive, permettant ainsi de réduire le nombre de prise quotidienne. Les EI sont rares et comparables à ceux de l'aciclovir.

❖ Indications et posologies [23][30][44]

	Aciclovir (Zovirax®800mg)	Valaciclovir (Zelitrex®500mg)	Aciclovir IV (Zovirax®IV)
Indications	Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet immunocompétent, quel que soit l'âge (AMM)		Traitement du zona chez l'immunodéprimé ou dans les formes sévères de l'immunocompétent (AMM)
	Prévention des douleurs associées au zona (réduit leur fréquence et leur durée) chez le sujet à risque (AMM)		
Posologies	800mg 5x/jour	1000mg 3x/jour	Chez l'adulte : 10mg/kg Chez l'enfant : 500mg/m ²
Durée de traitement	7 jours	7 jours	10 jours au moins ou jusqu'à 48h après la dernière poussée
Remarques	Traitement à débiter dans les 48 à 72 heures suivant le début des symptômes cutanés		-1 heure de perfusion minimum, renouvelée toute les 8 heures ; -Durée et dose augmentées en cas de complications neurologiques centrales ;

Tableau 5 : Indications et posologies des inhibiteurs des herpesviridae [23][30][40]

II-6-Prévention vaccinale

❖ Le vaccin [19][26][54]

Un seul vaccin est disponible en France : Zostavax®. Préparé à partir des mêmes souches que celles utilisées pour les vaccins anti-varicelleux mais administré à une dose nettement plus élevée [19][26], il s'agit donc d'un vaccin à virus vivant atténué **déconseillé chez les personnes immunodéprimés** et ayant obtenu l'AMM dans la prévention du zona et des complications post-zostériennes chez le sujet de plus de 50 ans

❖ Efficacité et protection vaccinale [54]

Les études montrent :

- Une **réduction** de l'**incidence** du **zona** de 51,3% diminuant avec l'âge de vaccination (environ 63% chez les 60-69 ans et 37,6% chez les plus de 70 ans) ;
- Une efficacité de 61,1% sur le score de sévérité des douleurs liées au zona ;
- Une **réduction** de l'**incidence des douleurs post-zostériennes** de 66,5% correspondant à une réduction absolue de 0,92 cas pour 1000 personnes-années ;
- Une **protection vaccinale** significativement **diminuée** avec le temps jusqu'à devenir incertaine à partir de 5 ans au-delà de la vaccination, faisant redouter un report de la survenue de zona chez les sujets plus fragiles.

❖ Tolérance [54]

Les études ont montrées une fréquence élevée (>10%) de réactions locales telles que : douleur, rougeur, gonflement, prurit.

❖ Recommandations [46][54]

Le vaccin obtenu l'AMM dans la prévention du zona et des complications post-zostériennes chez le sujet de plus de 50 ans et, selon le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), la vaccination par Zostavax® est recommandée chez les **sujets immunocompétents âgés de 65 à 74 ans révolus** suivant un schéma vaccinal à une dose puisque la nécessité d'une dose de rappel n'est pas connue.

❖ Interet et prise en charge [54]

Compte tenu de :

- L'efficacité modeste sur l'incidence du zona dans les populations pour qui la vaccination est recommandée ;
- La diminution de la protection vaccinale avec l'âge et au cours du temps ;
- La contre-indication de la vaccination en cas d'immunodépression.

Le service médical rendu (SMR) par Zostavax® est jugé **modeste** dans l'indication pour laquelle il a obtenu son AMM, ce qui est malgré tout suffisant pour justifier son remboursement auprès des assurés sociaux pour lesquels la vaccination est recommandée.

III-L 'infection à herpès virus simplex

Déjà évoqué plus haut comme appartenant à la famille des *herpesviridae*, l'Herpes Simplex Virus (HSV) est un virus à ADN dont on connaît deux types : **HSV-1** et **HSV-2**, ayant un fort degré d'homologie mais différencié sur la base de critères structuraux et épidémiologiques. Ils sont tous deux responsables de la maladie infectieuse polymorphe qu'est l'herpès cutanéomuqueux mais infectant, classiquement, la sphère orale pour HSV1 et génitale pour HSV2. [18]

Ils dérivent tout deux d'un ancêtre commun mais ont évolué séparément. Dorénavant riche d'une information génétique acquise au cours de la coévolution entre virus et hôte, ils s'établissent à vie dans l'organisme en une infection latente, à l'origine de réactivations et de réinfections endogènes. Il faudra alors distinguer [55] :

- La **primo-infection herpétique** : premier contact infectant, muqueux ou cutané, symptomatique ou non, avec le virus HSV-1 ou HSV-2 ;
- L'**infection initiale non primaire** : premier contact infectant, symptomatique ou non, avec le virus HSV-1 ou HSV-2 chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral ;
- La **récurrence** : expression clinique d'une réactivation virale dont la fréquence diminue avec l'âge ;
- L'**excrétion virale asymptomatique** : détection d'HSV-1 ou HSV-2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles ;
- La **réactivation** : période de réplication virale, séparée par des périodes de latence survenant soit sous la forme de récurrence clinique, soit sous la forme d'excrétion virale asymptomatique.

Si elles sont fréquentes et majoritairement bénignes, certaines formes peuvent être particulièrement graves de par leurs complications ou le terrain du patient. De plus, leurs récurrences ont un impact non négligeable sur la qualité de vie.

III-1-Epidémiologie

Beaucoup de données épidémiologiques **dépendent des populations étudiées** et reposent sur des enquêtes sérologiques dont les techniques ont pu varier au cours du temps et il en va de même pour les études utilisant la mise en évidence directe du virus [55].

Il n'en demeure pas moins vrai que l'herpès est une maladie très répandue touchant plus de **10 millions de personnes** en France et ce chiffre est en constante **augmentation** du fait de la potentielle transmission du virus à l'insu même d'un porteur ignorant son infection. [58]

❖ La nouvelle tendance épidémiologique [18][55][56][57]

Si, classiquement, on estimait que HSV-1 infectait les parties supérieures du corps lorsque HSV2 touchait les parties inférieures, responsable d'une infection sexuellement transmissible et de l'herpès du nouveau-né, contaminé au passage de la filière génitale, cette distinction ne semble pas (ou plus) absolue [55][18]. En effet, on peut isoler HSV-1 de lésions génitales (15 à 40% des récurrences selon les études), et ces dernières années sont marquées par une augmentation significative de ce chiffre, en particulier chez les femmes jeunes des pays développés. [56]

La primo-infection génitale à HSV-1 s'avère plus précoce que celle à HSV-2 cependant, la fréquence des récurrences est moindre. [55]

Cette évolution épidémiologique augmente le risque d'infection génitale au cours de la grossesse et donc, parallèlement, celui d'infection néonatale à HSV-1.

❖ Epidémiologie de l'infection à HSV-1 [55][56]

La primo-infection est souvent non reconnue et survenait, jusqu'à récemment, au cours de l'enfance dans la majorité des cas.

Si cela reste vrai dans les pays en voie de développement, on observe, dans les pays développés, une séroprévalence HSV-1 augmentant avec l'âge et un statut socio-économique bas [55] :

- Moins de 20% à 5 ans ;
- 40 à 60% entre 20 et 40 ans.

Cette baisse de la séroprévalence chez le sujet jeune laisse une population croissante d'adolescent non immun à leurs débuts sexuels, expliquant, en partie, l'augmentation des infections génitales par HSV-1. [56] De plus, dans certaines études, la présence d'un herpès oro-facial chez un partenaire et l'anamnèse de relations oro-génitales apparaît comme étant un facteur de risque d'infections génitales à HSV-1. [56]

❖ Epidémiologie de l'infection à HSV-2 [18][55][56][57]

Si l'infection oro-faciale à HSV-2 semble rare et marquée par la présence de peu de donnée sur sa fréquence, il reste l'agent le **plus fréquemment en cause dans l'herpès génital**, malgré l'augmentation des infections génitales primaires par HSV-1, puisqu'on estime que, dans la population générale, 60 à 80% de ces affections lui sont imputables faisant de lui la première cause d'érosions/ulcérations génitales dans les pays développés. [55][18].

La séroprévalence HSV-2 varie considérablement selon qu'il s'agisse d'un pays développé ou en voie de développement avec également une grande variabilité entre les différents pays industrialisés. Aux Etats-Unis, en l'espace d'une décennie on a observé un déclin de 21% de sa séroprévalence grâce aux campagnes de prévention faisant suite à l'épidémie des années 80 [56]. Dans les pays développés la séroprévalence de cette infection varie entre 10 et 40% de la population générale [57]. Elle atteint 50% chez les hétérosexuels atteints d'IST et 70% chez les homosexuels [18].

On estime que seul 10 à 25% des gens porteurs d'Ac anti-HSV-2 sont conscients d'être infectés. [57] En France, la séroprévalence est plus importante chez les femmes que chez les hommes et la contamination survient majoritairement au cours des deux premières décennies de la vie sexuelle. [55]

Les facteurs de risques sont [55] :

- Le sexe féminin, pour qui les symptômes de la primo infection sont plus sévères ;
- La précocité du premier rapport sexuel ;
- Le nombre de partenaires sexuels ;
- Les antécédents d'IST ;
- L'infection à VIH ;
- Un niveau socio-économique faible.

❖ Epidémiologie de la forme néonatale [55][57]

L'herpès néonatal est **rare** mais potentiellement grave car il expose le NN à un risque élevé de **mortalité** et de séquelles **neuro-sensorielles**. Son incidence varie dans le monde de 1 à 14 cas pour 100 000 naissances [57] et environ 3 pour 100 000 en France (soit environ 20 cas par an) [55].

HSV-2 est rendu responsable de 2/3 des infections [57] bien qu'on s'attendrait à une modification de cette proportion au vu de l'augmentation des infections génitales à HSV-1 mais il y a peu de donnée sur l'augmentation parallèle des cas de HSV-1 néonataux. [55]

Il semble que la prématurité augmente le risque de contamination fœtale et néonatale. [55]

On distingue trois formes [57] :

- **Cutanéo-muqueuse** (30% des cas) dont la mortalité est nulle ;
- **Neurologique** (45% des cas) dont la mortalité est de 6% ;
- **Systémique** (25% des cas) dont la mortalité est de 50%.

III-2-Histoire naturelle de l'infection

L'HSV se transmet par contact **direct** muqueux ou cutané-muqueux avec un sujet excréteur le virus. On distinguera la primo-infection herpétique (oro-faciale ou génitale), caractérisée par l'**infection** des cellules épithéliales favorisée par des **altérations** du revêtement cutané, de la réactivation, dont les symptômes, s'ils sont présents, seront moins importants. [55]

III-2-1-Phylogénèse des virus [56]

Virus de la famille des *herpesviridae* dont les caractéristiques ont été décrites dans la partie II-I, les deux types de HSV ont évolué conjointement au fil des années infectant classiquement la sphère orale pour HSV-1 et génitale pour HSV-2.

L'analyse de leurs séquences d'acide nucléiques montre qu'il s'agit de **proches cousins** présentant une **homologie de 50%** au niveau de leurs nucléotides, une organisation quasi-identique de leurs quelques 90 gènes ainsi qu'une **antigénicité très largement partagée**.

La mesure de la divergence entre leurs gènes permet de construire un arbre phylogénétique dont la longueur des branches est proportionnelle au temps écoulé depuis les embranchements et semble être congruant avec l'arbre phylogénétique des mammifères. Ce phénomène est interprété comme l'évidence que les virus ont évolué avec leurs hôtes. Or l'arbre phylogénétique des vertébrés fournit, par la datation géologique de leurs fossiles, une horloge absolue permettant de dater leurs embranchements, et donc, par la même, ceux de leurs virus.

C'est ainsi qu'on a pu déterminer que HSV-1 et HSV-2 dérivent d'un **ancêtre commun vieux de 8 millions d'années** qui infectait probablement indifféremment la sphère orale et génitale et qui aurait ensuite divergé sous l'influence des comportements sexuels de nos ancêtres. Conduisant alors à une isolation microbiologique des deux sphères à l'origine de la séparation de l'évolution de chaque virus, qui se seraient adaptés préférentiellement, de manière isolée, à une localisation précise orale ou génitale.

III-2-2-Physiopathologie

Le mécanisme physiologique de l'infection à HSV est relativement similaire à celui de l'infection à VZV.

❖ La primo infection [18][55]

Premier contact, **symptomatique** ou **asymptomatique** avec le virus (HSV-1 ou HSV-2) qui aura pénétré dans l'organisme via une **brèche cutané-muqueuse** avant de se multiplier. Cette réplication virale va entraîner une **lyse** des cellules **épithéliales** et l'**infection** des cellules **nerveuses sensibles** innervant le territoire cutané concerné. Le virus chemine alors dans le nerf jusqu'au ganglion correspondant où il établira des mécanismes de latence afin de rester quiescent en apparence car la transcription du génome viral n'aboutira pas à l'expression de protéines.

Une fois établi dans son repère ganglionnaire, le virus ne sera que très peu accessible aussi bien par le système immunitaire que par les thérapeutiques.

❖ L'infection initiale non primaire

La présence d'une infection préalable par un des deux types HSV ne constitue pas une condition invalidante à la contamination par l'autre type qui sera alors nommée **infection initiale non primaire** mais dont les manifestations cliniques seront moins virulentes que celles d'une primo infection [55].

Il semble que HSV-1 soit plus adapté à l'infection et aux réactivations du territoire oro-facial et HSV2 à l'infection et réactivations génitales, bien que les deux virus aient la capacité de coloniser les deux sites. Cependant, la co-infection HSV-1 et HSV-2 dans un même territoire est rare. [55]

❖ Latence et réactivation [18][55]

Si la primo-infection génère bien une réaction immunitaire, celle-ci ne permettra pas d'éradiquer le virus qui **persistera alors tout au long de la vie** de l'individu dans les noyaux de **cellules** de **ganglions sensitifs** où il pourra alterner les périodes de latence et les périodes de réactivations.

En effet, à tout moment, sous des **influences diverses**, l'état de latence pourra être rompu et les réactivations correspondront donc à des périodes de **réplications virales** au cours desquelles les nouveaux virions cheminent par voie axonale afin de recoloniser les cellules cutané-muqueuses **du territoire sensitif correspondant** au lieu de la primo infection.

Toutefois, les mécanismes cellulaires viraux et immunologiques de l'alternance latence/activation ne sont que partiellement élucidés. [55]

La réactivation se manifeste alors sous deux formes :

- La **récurrence**, qui est l'expression clinique d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté par le même type viral. Dans l'année qui suit la primo-infection à HSV-2, le nombre moyen de récurrences est de 4 avec, toutefois, une forte variabilité interindividuelle. En effet, si certains malades n'ont jamais de récurrences, 20% en ont plus de 10 par an et il semblerait que ce chiffre soit plus important dans les 18 mois suivant une primo-infection cliniquement grave ou survenue à un âge précoce. [55]
- **L'excrétion virale asymptomatique**.

La fréquence des réactivations varie en fonction du site de l'infection, du type viral et du terrain [55] et, tout particulièrement, de la qualité des défenses immunitaires de l'hôte [18].

❖ Conséquences de l'herpès sur les autres Infections Sexuellement Transmissibles (IST) [55]

La fréquence des antécédents de IST retrouvés chez des patients atteints de HSV-2 témoigne avant tout d'un comportement sexuel à risque puisque l'infection à HSV ne semble pas favoriser la transmission ou l'acquisition d'autres IST (gonocoque, chlamydiae et syphilis) en dehors du VIH, pour lequel il constitue un facteur de risque pour l'**acquisition** qui est facilitée par la rupture de la barrière épithéliale survenue lors d'ulcérations génitales.

Le VIH doit donc systématiquement faire l'objet d'une recherche sérologique pour tout patient consultant pour un herpès génital.

III-2-3-Excrétion virale et transmission

III-2-3-1-Transmission par contact direct

Les deux types de virus HSV se transmettent par contact muqueux ou cutané-muqueux direct avec un sujet **excrétant le virus** à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence, ou encore d'une excrétion virale asymptomatique.

Dans tous les cas, le taux de virus excrété est **plus conséquent dans les premières heures de formation des vésicules**, et décroît ensuite [59] jusqu'au stade de croûte où le risque de contamination est nul.

❖ Au cours de la primo infection [55]

Au cours d'une primo infection orale ou génitale, la durée de l'excrétion virale est en moyenne de **8 jours** mais peut atteindre 20 jours.

❖ Au cours des récurrences [55]

Lors des réactivations, l'excrétion virale cutanéomuqueuse est quantitativement moins importante et s'inscrit sur une moins longue durée que lors des primo-infections puisqu'elle est de **2 à 4 jours**.

❖ L'excrétion virale asymptomatique

Comme dis plus haut, elle est décrite, stricto sensu, comme la détection du virus en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles.

Ces périodes sont en fait plus souvent **méconnues** par les patients que réellement asymptomatique puisqu'une étude a montré qu'une information précise sur l'herpès génital permettrait à plus de 60% des patients d'identifier ces périodes. [55]

Elle est observée chez les deux sexes et a été démontrée dans **plusieurs localisations** : col utérin, vulve, pénis, urètre, région anale, cavité buccale (retrouvé dans la salive) [55] faisant donc d'elle un mode de transmission de [55] :

- L'herpès **génital** ;
- L'herpès **néonatal**. En effet, l'excrétion virale asymptomatique existe également au cours de la **grossesse** et donc, à l'**accouchement**, mais, si le risque de contamination du nouveau-né reste **faible** du fait d'excrétion virale peu importante, cela explique, malgré tout, que 2/3 des cas surviennent en l'absence de tout antécédent d'herpès maternel connu. [57]
- L'herpès **oro-facial** par excrétion au niveau des muqueuses buccales, favorisé par : affection rhinopharyngée, lésion buccale, acte de chirurgie buccale...

Intermittente, elle dure **1 à 2 jours** à une fréquence qui, là encore, s'avère **individu-dépendant**. On estime qu'elle est plus fréquente [55] :

- Pour HSV-2 (50 à 70% des femmes porteuses) que pour HSV-1 ;
- Dans l'année qui suit la primo-infection ;
- Chez les femmes ayant plus de 12 récurrences par an ;
- Dans les 7 jours précédent et suivant une récurrence ;
- En cas d'infection par le VIH.

III-2-3-2-Résistance physico-chimique, viabilité et transmission par contact indirect

❖ Viabilité [59]

Le HSV est un virus **fragile** ne persistant que peu de temps dans l'environnement extérieur. Dans des conditions expérimentales son pouvoir infectieux est court :

- 1 à 2 heures sur la plupart des supports ;
- jusqu'à 72 heures sur des compresses humides ;
- jusqu'à 8 semaines sur une surface inerte sous réserve d'avoir des conditions favorables.

Cela s'avère toutefois suffisant pour inciter à ne pas partager le linge de toilette en cas de lésions herpétiques mais en gardant à l'esprit que le risque de transmission par contact indirect est faible. [55]

❖ Résistance physico-chimique [59]

Le virus est sensible aux **désinfectants courants** : hypochlorite de sodium 0,5% de chlore actif, solutions iodées contenant de l'éthanol, éthanol à 70%, glutaraldéhyde et formaldéhyde.

Il est **inactivé par la chaleur** : 56°C.

III-2-3-3-Transmission mère-enfant

Le nouveau-né peut être contaminé de 3 façons :

❖ In utéro (extrêmement rare) [55][57]

Par voie hématogène transplacentaire lors d'une primo infection avec virémie maternelle, ou, plus rarement, par voie transmembranaire. Elle peut être à l'origine d'une mort fœtale ou d'une foetopathie grave mais exceptionnelle. L'infection congénitale secondaire à une récurrence maternelle existe, mais est beaucoup plus rare.

❖ A l'accouchement

Cas les plus fréquents, la contamination se fait lors du passage dans la filière génitale par **contact direct des sécrétions cervico-vaginales** maternelles d'une mère déjà infectée par le virus [55].

Il existe quatre cas de figure:

Primo infection maternelle dans le mois précédent l'accouchement (30-50%)[57].	Infection initiale génitale non primaire (25%) [57].	Récurrence dans la semaine précédant l'accouchement (0-5%)[57]	En dehors de tout antécédent d'herpès maternel (50-70%)[57]
Risque maximum car : <ul style="list-style-type: none"> ➤ La charge virale excrétée est élevée et prolongée ; ➤ Aucune transmission d'anticorps protecteur neutralisant au fœtus. 	Risque moins élevé	Risque beaucoup plus faible car : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Excrétion virale moindre, plus brève et concerne rarement l'endocol ; ➤ Des Ac protecteurs sont transmis au fœtus. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Concerne 2 cas sur 3 ; ➤ Le mécanisme supposé est l'excrétion virale asymptomatique.

Tableau 6 : Les différents mode d'exposition du nouveau-né au virus HSV lors de l'accouchement[55][57]

Parmi les facteurs favorisant l'exposition du nouveau-né au virus on citera [57] :

- L'utilisation d'électrode de cuir chevelu fœtal ;
- Un délai prolongé entre la rupture des membranes et l'accouchement ;
- La délivrance par voie naturelle vs césarienne.

❖ Pendant la période post-natale

La transmission peut se faire via [55] :

- Les excrétions virales d'HSV de la mère à partir d'une atteinte oro-faciale ou génitale ;
- L'intermédiaire d'un autre membre de l'entourage, porteur d'une récurrence ou lors d'une excrétion virale asymptomatique oro-faciale ;
- Nosocomiale, lorsqu'elle impliquera un membre du personnel soignant, un autre nouveau-né infecté ou encore, indirectement par l'intermédiaire du matériel médical (exceptionnelle en pratique [56]).

Elle concerne donc quasi exclusivement HSV-1 [57].

III-3-Expressions cliniques

L'expression clinique de l'herpès fait preuve d'une grande variabilité aussi bien dans la primo-infection que dans les récurrences, allant de l'affection asymptomatique (probablement la plus fréquente [56]), à l'affection symptomatique sous forme d'ulcérations des muqueuses orales ou génitales, disséminées ou non et pouvant s'accompagner de complications potentiellement graves.

III-3-1-Primo-infection herpétique

III-3-1-1-Les formes inapparentes [18][55]

Les formes inapparentes de la primo-infection sont **les plus fréquentes**, aussi bien pour l'herpès oro-facial que génital, c'est pourquoi bon nombre d'adultes sont porteurs d'anticorps sans pour autant avoir souvenir d'un premier contact initial infestant.

III-3-1-2-Les primo-infections de l'herpès oro-facial

❖ Gingivostomatie aiguë [18][55][56]

Survenant en particulier chez le **jeune enfant** à partir de 6 mois, au moment où les anticorps maternels disparaissent [18], la primo-infection herpétique oro-faciale à HSV-1 se manifeste, lorsqu'elle est symptomatique, par une gingivostomatite aiguë fébrile dont la durée et la sévérité sont variables [56].

Cliniquement, la gingivostomatite apparaît dans un contexte **fébrile** (souvent supérieur à 39°C) après une **incubation de 3 à 6 jours** suivant le contact avec des lésions ou sécrétions [55]. Elle est précédée d'algie, de dysphagie marquée par une hypersialorrhée, des difficultés à manger, pouvant même aller jusqu'à perturber la prise de boisson [56]. Elle est caractérisée par [18] :

- Des gencives tuméfiées et saignantes ;
- Sur la muqueuse buccale : des érosions ulcéreuses, serties d'un liséré rouge, coalescentes en érosion polycycliques et couvertes d'un enduit blanchâtre ;
- Quelques vésicules groupées en bouquet ou crouteuses sur les lèvres et/ou le menton ;
- Une haleine fétide ;
- Une possible adénopathie cervicale.

Malgré son aspect impressionnant, l'évolution est favorable [18] et la durée moyenne des signes fonctionnels (douleur, gêne à l'alimentation) est de **7 jours** là ou celle des lésions est de **10 jours** [55].

Elle est parfois confondu avec [18] :

- Un syndrome de Stevens-Johnson ;
- Une aphtose ;
- Une stomatite candidosique ou à virus *Coxsackie*.

❖ Formes atypiques [18][20][55]

Il existe des formes atypiques de par leur :

- **Siège** : oculaire, HSV est la première cause infectieuse de cécité unilatérale de nombreux pays [20] (pouvant atteindre tous les tissus du segment antérieur de l'œil et générer des blépharites, kératoconjonctivites aiguës avec quelques vésicules sur les paupières œdématisées...) ou sur la sphère ORL (angine herpétiforme, rhinite aiguë associant obstruction nasale, vésicules péri-narinaires) ;
- **Présentation clinique** (ulcérations) ;
- **Survenue** à l'âge adulte ;
- Association à des **atteintes viscérales** (méningites, encéphalites avec plus de 70% de mortalité spontanée [57], hépatites...).

III-3-1-3-Les primo-infections de l'herpès génital

Il existe une grande variabilité dans l'intensité des signes cliniques allant de l'absence de lésion, à une **primo-infection sévère**, en passant par tous les intermédiaires possibles.

❖ Formes courantes [55][57]

Fréquemment, elle est asymptomatique (20 à 60% des cas selon les études), ou s'accompagne de lésions minimales ou modérées d'herpès typiques : lésions papulaires progressant en vésicules et lésions ulcéraires douloureuses puis en lésions croûteuses associées à une adénite locale. En l'absence de traitement, la durée moyenne des signes fonctionnels et des lésions cliniques est de 10 à 20 jours [55].

❖ Formes sévères [18][55]

La primo-infection est souvent plus sévère chez la femme que chez l'homme [55] et accompagnée, dans les deux sexes, de signes généraux, (fièvre, myalgie) dans 30 à 70% des cas [55].

➤ **Chez la femme**, la forme sévère se caractérise alors par la survenue brutale et douloureuse d'une vulvo-vaginite érosive aiguë fébrile avec un important œdème vulvaire [18]. Les vésicules sur la muqueuse vulvaire tuméfiée sont éphémères et on constate surtout des érosions arrondies à contour polycycliques parfois aphtoides et s'étendant vers l'anus. Des lésions herpétiques débordent fréquemment sur le versant cutané (cuisse, pubis, fesses) isolément ou en association avec la vulvo-vaginite. Les lésions coexistent aussi généralement sur les parois vaginales et le col mais les douleurs qui y sont liées rendent l'examen gynécologique impossible [18]. La principale complication transitoire étant la rétention d'urine, la miction étant compliquée par l'exacerbation des douleurs qu'elle entraîne [18].

➤ **Chez l'homme**, le pénis, le gland, l'urètre et, plus rarement, l'anus, le périnée et les fesses peuvent être atteints avec un possible écoulement urétral [55]. Cependant, elle est moins intense et souvent confondue avec une récurrence [18].

➤ **Dans les deux sexes**, une atteinte anale isolée ou une ano-rectite érosive aiguë est possible.

❖ Formes atypiques [55][57]

On observe :

- Un **syndrome méningé** dans 3 à 5% des cas (plus fréquente lors de la primo-infection [57] elle peut aussi survenir lors des récurrences sans lésions génitales symptomatiques) ;
- Des **lésions à distance** dans 10 à 25% des cas : membres inférieurs, fesses, doigts et/ou bouche (par auto-inoculation).

III-3-2-Les récurrences

Au moins 80% de la population héberge une forme de HSV à l'état de latence alors que seulement 20% présenteront des récurrences cliniques [18] dont les fréquences seront communément plus élevées pour HSV-2 que HSV-1 d'où l'intérêt d'un typage du virus notamment dans les différences d'informations et/ou de prise en charge qui vont en résulter [57].

❖ Variations des formes cliniques en fonction des localisations des récurrences

La récurrence aura toujours lieu au même endroit, déterminé par le siège de la primo-infection. On distingue donc [18] :

- L'herpès **labial** ou « bouton de fièvre » ;
- L'herpès nasal ou **narinaire**, pouvant simuler une folliculite ;
- La **kératite herpétique** dont la gravité sera conditionnée par les ulcérations de la cornée. Elle pourra aller jusqu'à la perte de vision, et nécessitera un avis spécialisé ;
- La **stomatite** herpétique présentant des érosions douloureuses ;
- L'herpès **génital**.

❖ Récurrence de l'herpès labial Vs récurrence de l'herpès génital

		Herpès labial (« bouton de fièvre »)	Herpès génital
		Lésions tissulaires (chirurgie buccale...)	Rapports sexuels
Facteurs déclenchants		-Fièvre ; -Exposition aux UV ; -Menstruation ; -Stress ; -Injection périodurale de morphine.	
Phase prodromique		Sensation de cuisson, picotement et prurit précèdent de quelques heures l'apparition des lésions.	
Aspect des lésions		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vésicules en tête d'épingle, groupées en bouquet, confluent parfois en formant une bulle ; ➤ Apparition d'une ulcération après rupture des vésicules, rapidement recouverte d'une croûte qui tombe en quelques jours. 	
Localisation		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prédilection sur le bord externe des lèvres, à cheval sur la demi-muqueuse et la peau ; ➤ Parfois : <ul style="list-style-type: none"> -Vestibule narinaire ; -Menton ; -Joue. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Organes génitaux ; ➤ Région anale ; ➤ Fesses.
Fréquence		<ul style="list-style-type: none"> ➤ Variable d'un sujet à l'autre ; ➤ Diminue avec le temps chez la plupart des patients. 	
Durée des symptômes non traités	Signes fonctionnels	3 jours	2 à 5 jours
	Cicatrisation des lésions	8 jours	5 à 10 jours.
Répercussions sur la qualité de vie		Mal connue, généralement bénin mais gênant sur le plan esthétique	Etudié et considéré comme important.

Tableau 7 : Comparaison entre les différentes caractéristiques des récurrences de l'herpès labial et génital [18][55][56]

III-3-3-Les autres formes symptomatiques

III-3-3-1-L'herpès cutané localisé

❖ Primo infection ou récurrence [55][56][57]

Les lésions d'herpès peuvent atteindre tous les sites cutanés, principalement les fesses, l'air sus-pubienne et les cuisses en témoignant soit d'une primo-infection soit d'une récurrence isolée.

En effet, les réactivations peuvent produire des lésions dans l'ensemble des dermatomes concernés par un nerf et ne tient donc pas systématiquement compte de la localisation exacte de l'inoculation virale orale ou génitale. Les nerfs concernés sont :

- 2^{ème} et 3^{ème} branche du trijumeau en cas d'herpès labial ;
- Nerf sacré en cas d'herpès génital avec des manifestations cliniques sur, par exemple, les fesses et les cuisses : on parle d'herpès extra-génital.

❖ Cas de l'herpès des mains [18][55]

Une des localisations particulières est l'herpès de la main, parfois appelé « **panaris herpétique** » et pour cause, puisqu'il est souvent confondu avec cette affection bactérienne et expose alors à des interventions chirurgicales inutiles. A contrario du panari, les régions périungéales ne sont pas les seules touchées puisqu'il y aura aussi une atteinte de la pulpe, de la paume et du poignet. La possibilité de transmission nosocomiale de l'herpès à partir de la main d'un soignant existe et a été démontrée mais le respect des précautions universelles d'hygiène (port de gants, lavage des mains...) en permet la prévention.

III-3-3-2-L'herpès cutané diffus lié à la pratique d'un sport de contact

La pratique de certains sports de contact (lutte, rugby...) expose au risque cutané herpétique diffus : l'*herpes gladiatorum* de présentation clinique atypique sous forme de **multiples érosions** aux sites de contact. La transmission du virus responsable se fait par contact cutané direct avec un sujet ayant des lésions herpétiques et est facilité par des abrasions cutanées. [55]

III-3-4-Les formes graves

Les formes graves sont directement liées au terrain :

❖ Herpès néonatal [55][57]

Il se présente sous 3 formes, le nouveau-né étant systématiquement asymptomatique à la naissance :

	Cutanéo-muqueuse	Neurologique	Systémique ou disséminée
Prévalence	30%	45%	25%
Survenue	Vers le 6 ^{ème} jour	Entre le 9 ^{ème} et 12 ^{ème} jour	Vers le 5-6 ^{ème} jour
Manifestations	Exclusivement lésions cutanées, muqueuses ou oculaires sans signes associés.	Lésions cutanées ou muqueuses inconstantes	
		Méningo-encéphalite associant troubles du comportement ou de la conscience et convulsions	-Allure septicémique avec ou sans atteinte du SNC ; -Trouble de l'alimentation, fièvre, vomissements ; -Associe atteinte hépatique (ictère) et pneumopathie.
Conséquences	-Mortalité Nulle -Morbidity neurologique et/ou oculaire : <2%	-Mortalité : 6% -Morbidity neurologique : 70%	-Mortalité : 30% -Séquelles neurologiques : 17%

Tableau 8 : les différentes formes d'herpes néonatales [55][57]

❖ L'infection herpétique chez la femme enceinte [55]

La plupart des manifestations cliniques sont **similaires** chez la femme enceinte ou non, qu'il s'agisse des primo-infections ou des récurrences. Cependant, elle comporte un risque accru d'**hépatite herpétique** qui reste **exceptionnel**, survenant principalement lors d'une primo-infection au moment du troisième trimestre. Le diagnostic et le traitement sont alors à réaliser en urgence en raison de la gravité du pronostic maternel et fœtal.

❖ En cas de dermatose préexistante [55]

L'infection herpétique peut venir compliquer, non seulement, une dermatite atopique préexistante : syndrome de Kaposi-Juliusberg mais aussi d'autres dermatoses essentiellement bulleuses (pemphigoïde,...). Elle se manifestera sous la forme d'une **infection herpétique diffuse** qui devra être envisagée devant la rechute ou la résistance aux traitements de toute dermatose de ce type.

❖ Chez le sujet immunodéprimé [18][55]

Presque systématiquement due à HSV-1, les lésions cutané-muqueuses sont étendues, persistantes, parfois nécrotiques. Elles pourront se généraliser et être à l'origine d'une atteinte viscérale. Les récurrences :

- Sont fréquentes, atypiques, prolongées ;
- Donneront une généralisation des lésions parfois sous formes d'ulcérations à fond nécrotique et dont les bords présentent parfois des vésiculo-pustules ;
- Pourront être à l'origine d'une atteinte viscérale (œsophagite, atteinte broncho-pulmonaire...).

❖ L'érythème polymorphe [55]

L'herpès est la cause la plus fréquente de l'érythème polymorphe récidivant pouvant survenir après, en même temps ou en l'absence de poussées herpétiques. Certaines formes pouvant être sévères (bulles, atteintes des muqueuses...).

III-4-Diagnostic

En plus de l'examen clinique, différentes techniques peuvent être mises en œuvre au laboratoire pour le diagnostic de l'herpès cutaneo-muqueux :

- Diagnostic direct : culture virale, recherche d'antigène, détection du génome viral par PCR ;
- Diagnostic indirect : sérologie.

III-4-1-Moyens diagnostics

III-4-1-1-Diagnostic direct

❖ Prélèvements

Quel que soit la technique de diagnostic choisie, la sensibilité du prélèvement décroît avec l'ancienneté des lésions (en rapport avec la diminution de l'excrétion virale).

Stade lésionnel au moment du prélèvement	Vésicule	Vésicule à contenu trouble	Ulcération	Croute
Pourcentage de cas où le virus a été isolé (%)	70	67	32	17

Tableau 9 : Pourcentage de cas où le virus a été isolé au cours d'une étude en fonction du stade des lésions [55]

De plus, le respect de **bonnes conditions** de **transport** et de **conservation** du prélèvement sont une contrainte déterminante de la qualité du résultat.

❖ La culture virale [55][57]

Par **typage HSV-1/HSV-2**. Il s'agissait de la méthode virologique de référence afin d'isoler le virus jusqu'à l'arrivée de la PCR en temps réel, on distingue :

- La **culture non orientée**, dont les délais d'obtention sont longs puisque l'effet cytopathique du virus est observé en 48 à 72 heures ;
- La **culture orientée**, par centrifugation associée à un marquage avec un Ac monoclonal spécifique. Plus rapide, les délais d'obtention des résultats sont de **16 à 48 heures**.

La culture cellulaire est de faible sensibilité : les HSV sont isolés dans les lésions dans environ 80% des lésions primaires mais seulement 25-50% des récurrences. [57]

❖ Diagnostic immunologique direct : recherche d'antigènes [55][57]

Elle peut se faire par :

- **Immunofluorescence** ;
- Test **immunoenzymatique** de type ELISA.

Ce sont des méthodes courantes pour la plupart des laboratoires et dont les délais d'obtention des résultats sont rapides (5 heures) mais leur sensibilité est médiocre pour les lésions à un stade avancé [57].

❖ Détection du génome par PCR [20][55][56][57]

Il s'agit d'une méthode d'amplification d'acide nucléique dont les inconvénients tel que le coût la rendait inutilisable en pratique et donc hors nomenclatures autrefois [55]. Cependant, des études comparatives ont montré que les taux de détection des HSV par PCR en temps réel serait de 11 à 71% supérieurs à ceux de la culture [57] Elle s'avère donc plus sensible, plus simple, plus rapide et moins dépendante des conditions de stockage et de transport, expliquant l'augmentation de son utilisation depuis les dernières années.

❖ Cytodiagnostic de Tzanck [18][55]

Technique ancienne de coloration de cellules permettant une analyse de leur morphologie [55] et donc la mise en évidence de l'effet cytopathogène du groupe *Herpesvirus* (œdème cellulaire, cellules multinucléées, inclusions intranucléaires...)[18]. De faible coût, rapide et simple, elle permet avant tout d'éliminer les diagnostics différentiels mais n'est pas suffisamment sensible puisqu'elle ne différencie pas les infections par HSV de celle par VZV. Elle n'est donc que très peu utilisée en pratique [18].

III-4-1-2-Diagnostic indirect : les tests sérologiques [55][57].

Les anticorps apparaissent sous 5 à 10 jours pour les IgM et de 1 à 2 semaines pour les IgG [55]. Du fait de l'homologie génomique entre HSV-1 et HSV-2 il existe de très grandes réactivités croisées entre les glycoprotéines antigéniquement proches [57]. On distingue [57] :

- **La sérologie non spécifique de type (Western blot)**, détectant les anticorps dirigés contre ces antigènes communs, ne permettant donc pas de distinguer les deux types viraux ;
- **La sérologie spécifique de type (méthode ELISA)**, utilisant des anticorps ciblés contre des glycoprotéines spécifiques des deux virus.

Les sérologies (spécifiques ou non spécifiques) n'ont pas d'intérêt pour **diagnostiquer** un herpès cutanéomuqueux. [55]

III-4-2-Examens cliniques et virologiques dans le diagnostic de l'infection herpétique

Dans la majorité des cas, un diagnostic clinique associé à un interrogatoire systématique à la recherche d'antécédent d'apparition de symptômes suffit au diagnostic positif. Lorsque ce n'est pas le cas, le diagnostic virologique entre en jeu. La stratégie diagnostique adoptée sera différente en fonction du terrain :

Situations	Diagnostic
Herpès oro-facial	Lésions élémentaires (vésicules) et localisation typique (récurrence au même site). Exemple : Herpès labial typique à la jonction cutanéomuqueuse des lèvres.
	<p>Oui → Complications ? → Oui → Examens virologiques direct</p> <p>Non → Lésions suspectes ? → Oui → Examens virologiques direct</p> <p>Non → Diagnostic positif clinique uniquement</p>
Herpès génital en dehors de la grossesse	<p>Aspect typique : vésicules en bouquet, érosion polycyclique récente et groupée +/- signes généraux</p> <p>Oui → Diagnostic positif clinique → spécificité 80% [55]</p> <p>Non → Lésions suspectes ? → Oui → Caractère récurrent ? → Oui → Confirmation par un examen virologique au moins une fois dans la vie du patient car : -HSV2 cause plus de récurrence que HSV1 ; -Préférable de confirmer objectivement le diagnostic au vue de son retentissement sociopsychologique.</p> <p>Non → Examens virologiques</p> <p>Présence de lésions → Oui → PCR-HSV ; Non → Sérologie</p>
	<p>Signes cliniques typiques (recherche attentive car aucune particularité)</p> <p>Oui → Si poussée survenant : -A tout moment de la grossesse, sans examens antérieurs ; -au cours du dernier mois. → Examens virologiques direct pour prouver l'infection.</p> <p>Non → Lésions suspectes ? → Non → Aucun intérêt de la sérologie systématique chez la femme enceinte et son conjoint.</p> <p>Oui → Au cours de la grossesse → Examens virologiques direct pour prouver l'infection.</p> <p>Non → A l'entrée en travail → Diagnostic virologique direct, rapide par détection d'Ag puis confirmer par culture ou PCR</p> <p>Présence, à l'interrogatoire, d'antécédents de lésions évocatrices ? → Oui → Aucune sérologie en cas de récurrence ; Non → Sérologie pour prouver primo-infection</p>
Herpès chez la femme enceinte	<p>Lésions évocatrices d'herpès chez la mère lors du travail → Oui → Prélèvement oculaires + pharyngés sur NN à 48 ou 72h de vie pour détection Ag et/ou culture.</p> <p>Non → Antécédent d'herpès ? → Oui → Prélèvement oculaires + pharyngés sur NN à 48 ou 72h de vie pour détection Ag et/ou culture.</p>
	<p>Nouveau-né suspect d'herpès néonatal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prélèvement sur toute lésion pour culture 2. LCR + sérum testés par PCR ; 3. Aucun intérêt diagnostique de la sérologie (IgG transmis par la mère).
Herpès chez le NN	

Tableau 10 : Stratégie diagnostique de l'herpès cutanéomuqueux en fonction du terrain [55][56][57]

III-4-3-Diagnostic différentiel : la confusion herpès/zona [56]

L'aspect des lésions élémentaires ne permet pas de distinguer une récurrence d'herpès d'un zona. Le diagnostic différentiel se fera sur le nombre anamnestique d'épisode et leur localisation, voir la congruence avec un dermatome particulier. Cependant, les études montrent qu'en l'absence d'une fréquence élevée d'herpès récidivant et dans les territoires oraux ou génitaux, les deux étiologies sont parfois confondues.

III-5-Prise en charge

Une **conférence de consensus** s'est tenu en 2001 sur la *prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent* conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) dont les conclusions et recommandations ont été rédigées par un jury sur l'avis d'experts de différents secteurs de la médecine (virologues, infectiologues, dermatologues...) et d'un groupe bibliographique. [55]

III-5-1-Moyens thérapeutiques

L'arsenal thérapeutique utilisable est constitué de :

- **L'aciclovir (Zovirax®)** : [18][30][44][45][50][53][57]

Zovirax® 200mg et **Zovirax®** 200mg/5mL solution buvable: indiquée dans le traitement des formes cutanéomuqueuses sévères de l'herpès (en général, primo-infection génitale ou oro-faciale), la prévention des récurrences (y compris chez l'immunodéprimé) et dans le traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV ; **Zovirax®** crème 5% : tube 2g et 10g, traitement des primo-infections et des récurrences de l'herpès génital. **Zovirax®** IV : *Voir II-5-3*.

Zovirax® 3% pommade ophtalmique indiquée dans le traitement des kératatoconjunctivites herpétiques.

- **Le ganciclovir (Virgan®)**:

Virgan® 0,15% gel ophtalmique : indiqué dans le traitement des kératites herpétiques superficielles.

- **Le valaciclovir (Zelitrex®500mg)** : *Voir II-5-3* ;
- **Le foscarnet (Foscavir®)** :

Antiviral virustatique par inhibition de l'ADN polymérase virale et de la transcriptase inverse, il n'est disponible qu'à l'hôpital sous forme IV et ne sera réservé qu'au traitement d'attaque des infections cutanéomuqueuses à HSV en cas de résistance ou insensibilité à l'aciclovir chez l'immunodéprimé. [44][45]

III-5-2-Stratégie thérapeutique

III-5-2-1-L'herpès oro-facial

III-5-2-1-1-Prise en charge de la primo infection [18][44][55]

Dans sa manifestation clinique habituelle qu'est la gingivostomatite, la primo-infection herpétique oro-faciale concernera principalement les enfants.

Par voie générale, le traitement antiviral doit être entrepris à partir du moment où le diagnostic est évoqué. Il consistera en une administration du seul antiviral évalué dans cette indication : l'aciclovir

Spécialité	Zovirax®(aciclovir)		
Galénique	Comprimé 200mg	Suspension buvable 200mg/5ml	Forme injectable avec système de transfert prémonté
Indication	Traitement des formes sévères de la primo-infection de l'herpès oro-facial		
			-Chez l'immunodéprimé, -En cas d'herpès néonatal, -Formes compliquées chez l'immunocompétent
Population	-Adulte -Enfant >6 ans	-Enfant entre 2 et 6 ans ; -Adulte quand l'intensité des lésions empêche la prise de comprimé	Enfant < 2 ans -Adulte -Enfant de plus de 3 mois (hors AMM)
Posologie	200mg 5x / jour		-Adulte : 5mg/Kg toutes les 8 heures -Enfant : Posologie adaptée à la surface corporelle : 250mg/m ² toutes les 8 heures
Durée	10 jours		8 à 10 jours
Remarques	Utiliser la voie orale chaque fois que cela est possible		1 heure de perfusion toutes les 8 heures

Tableau 11 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse de la primo-infection de l'herpès oro-facial [44][55]

Le traitement devra s'accompagner de mesures adjuvantes de **réhydratation** afin de compenser la potentielle incapacité de prise de boisson et de nourriture consécutive à l'intensité des lésions.

Par voie locale, l'adjonction d'un traitement (aciclovir ou autre) n'a pas d'intérêt. La pratique pédiatrique de prise en charge locale se limite donc à des anesthésiques (lidocaïne visqueuse). [55]

III-5-2-1-2-Prise en charge des récurrences

❖ Traitement préventif [44][55][56]

Le traitement préventif sera primordial en particulier si les poussées sont douloureuses et/ou invalidantes sur le plan socioprofessionnel. [56]

Par voie générale, l'aciclovir et le valaciclovir ont été évalués dans cette indication et il s'avère que, malgré un rapport bénéfices/coût modeste, les essais cliniques ont montrés une amélioration du délai et du nombre de récurrence chez des sujets présentant plus de 6 récurrences par an.

Spécialité	Zovirax®(aciclovir):			Zelitrex®(valaciclovir)	
Forme galénique	Comprimé 200mg	Solution buvable 200mg/5mL		Comprimé 500mg	
Indication	Prévention des récurrences d'infections oculaires ou oro-faciales à HSV chez les sujets présentant entre 6 et 8 récurrences par an				
Population	Immunocompétent			Immunocompétent	Immunodéprimé pendant la phase d'immunodépression
	Adultes	Enfant > 2 ans	Enfant < 2 ans		
	Posologie	400mg 2x/jour		200mg2x/jour	
Durée de traitement	Indéterminée				
Remarques	Efficacité comparable au valaciclovir			2 prises par jour semblent plus efficaces	
	Effet suspensif uniquement et durée de traitement non déterminée d'où : -Traitement à réévaluer tous les 6 à 12 mois et à interrompre afin d'en évaluer l'efficacité				

Tableau 12 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse des prévention de récurrences de l'herpès oro-faciale [44][55]

Par voie locale, l'aciclovir n'a pas fait preuve de son efficacité en prévention des récurrences. On pensera à conseiller l'utilisation d'un **photoprotecteur** local en cas d'herpès labial dit « **solaire** » [55] : il existe de nombreux produits de différents laboratoires : La Roche Posay, Avène...

❖ Traitement curatif [44][55][56][60]

Par voie générale, seul l'aciclovir a été évalué dans cette indication et les résultats ne semblent pas concluants puisque, quel que soit la posologie, il n'y a **aucune modification** de la **durée** de la **douleur** et du **délai de guérison**. Seule la durée de l'excrétion virale est diminuée mais sans manifestations cliniques. Le niveau de preuve n'est donc pas suffisant pour recommander la prescription d'aciclovir en traitement curatif lors des récurrences de l'herpès oro-facial. [55] Le valaciclovir a une indication dans le traitement des kératites et kérato-uvéites herpétiques, à l'exception des formes sévères et à raison de 1000mg/jour en une prise pendant 5 jours [44].

Par voie locale, distinguons :

- Les **antiviraux par voie topique** : la plupart des études réalisées lors des récurrences de l'herpès labial montrent que l'utilisation d'aciclovir topique (Zovirax®crème 5%) a permis d'accélérer la guérison [60] alors que les données cliniques concernant d'autres paramètres tels que la douleur ne semblent pas mis en évidence de façon statistiquement significative quel que soit la précocité du traitement (y compris en cas d'auto-initiation), la concentration en produit actif, la galénique ou l'excipient [60][55]. Son **utilisation n'est donc pas recommandée** par la *conférence de consensus*. Cependant, la capacité de l'aciclovir sous forme de crème à raccourcir d'une demi-journée en moyenne la durée des lésions d'herpès labial [56] (que le traitement débute pendant les prodromes où une fois les lésions apparues) justifierait son indication dans ce but à raison de 5 applications par jour pendant 4 jours ;
- L'intérêt de l'utilisation des **antiseptiques locaux** reste discuté [55] ;
- Les **dermocorticoïdes (DC)** sont contre-indiqués [55] ;
- En cas de manifestation hyperalgiques, les **anesthésiques locaux** à base de lidocaïne ont un intérêt, malgré un risque de réaction de sensibilisation.

III-5-2-1-3-Autres mesures pour la prise en charge de l'herpès labial [55][61]

L'herpès oro-facial dans sa récurrence localisée au niveau labial est de sévérité variable, souvent bénin mais gênant d'un point de vue esthétique, elle ne nécessite pas de traitement médicamenteux et sa prise en charge pourra se faire au comptoir, à l'exception de :

- L'apparition de signes de **complication** : éruption **disséminée** (en particulier au niveau des yeux), et/ou accompagnée de **fièvre** et/ou associée à une **douleur** intense, nécessiteront l'orientation vers une consultation médicale ; [55]
- La présence de plus de **6 récurrences par an**, qui fera discuter de l'éventualité de la mise en place d'un traitement systémique. [55]

❖ La discussion avec le patient [55]

Instaurer une discussion sera important pour :

- **Inform** le patient sur l'histoire naturelle du HSV (cycle, récurrence, excrétion virale asymptomatique...) afin de l'aider à mieux **comprendre** sa pathologie ;
- Permettre au patient de reconnaître les **signes avant-coureurs** d'une éruption (sensation de brûlure, tension et/ou picotement) incitant à prendre dès ce moment-là, des mesures d'hygiène afin d'éviter la transmission du virus ;
- Essayer de mettre en évidence les **facteurs** ou **circonstances déclenchantes** propre à chaque patient ;
- Assurer, si nécessaire, une prise en charge psychologique ;
- Aider le patient à **reconnaître les signes d'une complication** ;
- Identifier les patients présentant plus de 6 récurrences par an ;
- Evaluer l'intérêt d'**une prise en charge symptomatique de la douleur**.

❖ Les conseils à donner en plus des traitements médicamenteux [61][55]

Concernant les lésions, il sera utile de préciser au patient :

- **Eviter** de toucher ou de **gratter** les lésions vésiculeuses pour ne pas provoquer une dissémination (en particulier au niveau des yeux) ou une surinfection ;
- Penser à **désinfecter** les lésions aux stades vésiculeux et ulcéreux avec une solution antiseptique ne contenant pas d'alcool en raison de son pouvoir irritant ;
- Arracher la croûte serait responsable d'un retard de cicatrisation, cependant la faible charge virale à ce stade lésionnel ne permettra pas de disséminer le virus à d'autres zones ;
- **Eviter de mettre un fond de teint couvrant** pour masquer les lésions car cela aura pour effet de retarder la cicatrisation.

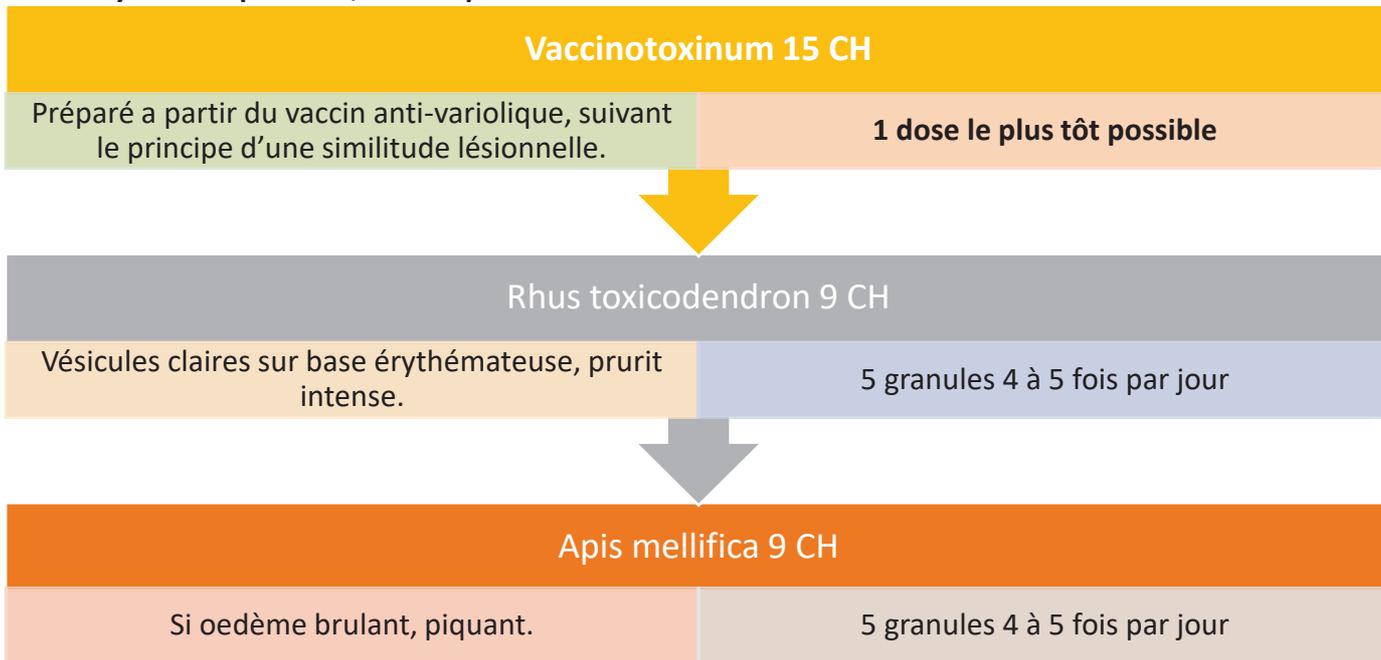
Il faudra également respecter quelques **règles d'hygiène** :

- En cas de lésions apparentes, **éviter tout contact** (embrassade, accolade...) avec l'entourage, en particulier les enfants en bas âges et ceux atteints de dermatite atopique ;
- En cas de contact avec une lésion, se **laver soigneusement les mains** et **éviter** de se **frotter les yeux** ou les paupières ;
- En cas de port de lentilles de contact, ne pas procéder à leur humidification avec la salive, y compris en cours de traitement ;
- Par précaution, même si le virus ne possède pas une très forte résistance dans l'environnement, sa survie en milieu humide incite à **ne pas partager son linge de toilette**.

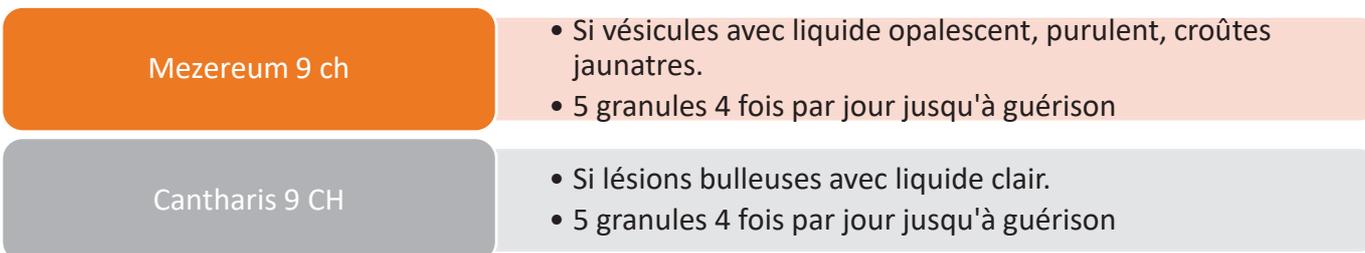
❖ **Proposition Homéopathique** [40][41]

➤ Pour une prise en charge **curative** des récurrences : l'homéopathie peut venir compléter le conseil au comptoir.

▪ **Systématiquement, dès les premières sensations :**



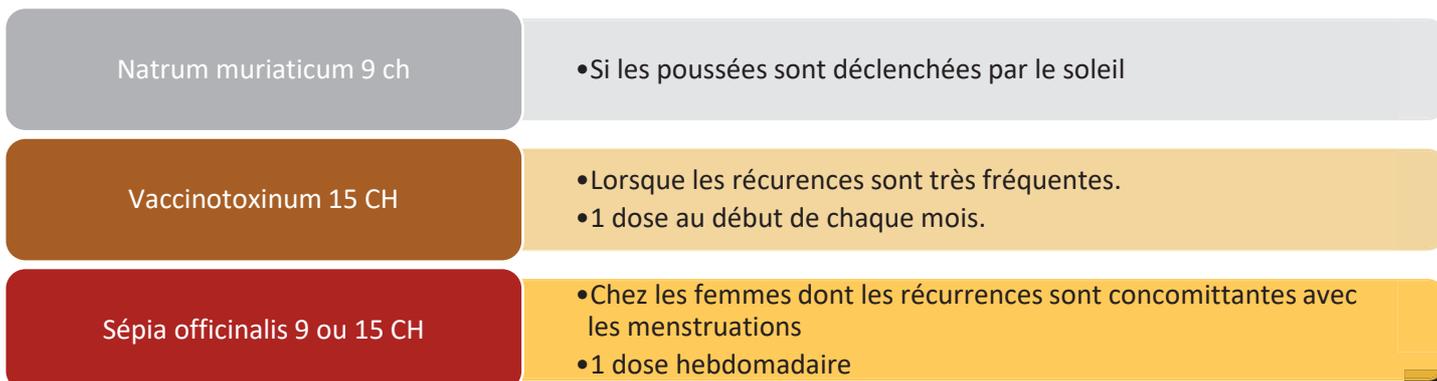
▪ **Puis, au stade vésiculaire :**



▪ **Au stade de croûte :**

- Causticum 5 ou 7 CH pour favoriser la cicatrisation d'une peau fragile : 5 granules 2 fois par jour.
- Application **locale** d'Homéoplasmine® sur les lésions en phase de cicatrisation et non suintantes, 5 fois par jour. Recommander un usage personnel du tube.

➤ Pour une prise en charge **préventive** des récurrences : le caractère récidivant de l'herpès s'inscrit sur une notion de terrain particulier, propre à chaque patient et qui sera à évaluer au cas par cas, par exemple :



❖ **Proposition en aromathérapie** [62]

Le choix s’oriente vers les huiles essentielles reconnus pour leurs propriétés antivirales et immunostimulantes telles que le **Niaouli**, **Ravintsara** ou l’**Eucalyptus Radié** à appliquer :

- Pure, directement sur la lésion ;
- Dès les tous premiers symptômes ;
- A raison de 1 goutte, maximum 6x/jour ;
- Jusqu’à disparition des lésions.

En cas de **sensation de brûlure**, on pensera à l’huile essentielle de **Menthe poivrée** pour son effet froid ainsi que son action cicatrisante et antivirale (1 goutte non diluée directement sur la lésion). On pourra également penser à un mélange composé d’Huiles Essentielles Chémotypées (HECT) :

- HECT **Camomille noble**.....10 gouttes
- HECT **Lavande Aspic**.....10 gouttes
- HECT **Menthe poivrée**.....10 gouttes
- HECT **Niaouli**.....10 gouttes
- HECT **Ravintsara**.....10 gouttes

Incorporer ce mélange à raison de 10% dans une émulsion neutre et appliquer 4 à 6 fois par jour localement.

Attention toutefois car les conseils en aromathérapie et homéopathie ne relèvent pas de recommandations de prise en charge.

III-5-2-2-L’herpès génital

III-5-2-2-1-Prise en charge de la primo infection [44][55]

Au cours d’une infection initiale non primaire d’évolution spontanée la durée moyenne des douleurs est de **5 à 10 jours** et il faut compter entre **12 et 20 jours** pour la guérison des poussées en l’absence de traitement.

Par voie générale, l’aciclovir a fait preuve de son efficacité au cours de nombreux essais cliniques, aussi bien sur la douleur que le délai de guérison (réduit de 7 jours [56]) et la durée du portage viral. Il en va de même pour le valaciclovir. Leur utilisation est donc recommandée [55].

	Aciclovir : Zovirax®200mg et Zovirax®200mg/5mL	Aciclovir : Zovirax®IV	Valaciclovir : Zelitrex®500mg
Indication	Traitement de la primo-infection génitale à HSV chez l’immunocompétent et l’immunodéprimé		
Posologie	200mg 5x/jour	5mg/kg 3x par jour (toutes les 8 heures)	-Immunocompétent : 1g/jour -Immunodéprimé : 2g/jour.
Durée de traitement	10 jours	5 à 10 jours	10 jours
Remarques	Efficacité comparable au valaciclovir	1h minimum de perfusion ;	2 prises par jour semblent plus efficaces

Tableau 13 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse de la primo-infection de l’herpès génital [44][55]

Le traitement devra s’accompagner, si nécessaire, de mesures adjuvantes de prise en charge de la douleur.

Par voie locale : jusqu’à aujourd’hui le Service Médical Rendu (SMR) du Zovirax®crème à 5% était considéré comme faible mais, dans son dernier avis en date d’avril 2018, la Haute Autorité de Santé (HAS) l’a jugé **insuffisant** dans l’indication du traitement des primo-infections et récurrences de l’herpès génital en raison d’un rapport bénéfices/effets indésirables mal connu. Il n’a donc pas sa place dans la stratégie thérapeutique au regard de l’existence de thérapeutique alternative justifiant donc un avis défavorable quant au maintien du Zovirax®crème 5% dans la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. [63]

La *conférence de consensus* ne recommandait déjà pas son utilisation en 2001 au vue d’essais cliniques peu probant et du **manque d’intérêt à cumuler** application **locale** et administration par voie **systémique**. [55]

III-5-2-2-2-Prise en charge des récurrences

Le choix entre traitement préventif, traitement curatif voir abstention thérapeutique se fait par concertation entre le médecin et le patient sur la base de :

- La fréquence et la sévérité des récurrences ;
- Le poids socio-psychologique individuel ;
- L'attitude du patient vis-à-vis des médicaments.

❖ Traitement préventif

Par voie générale, les traitements au long cours chez les patients ayant un herpès génital très récidivant (c'est-à-dire au moins 6 récurrences à l'année), ont une efficacité indiscutable. [55]

	Aciclovir : Zovirax®200mg et Zovirax®200mg/5mL	valaciclovir : Zelitrex®500mg
Indication	Prévention des récurrences de l'herpès génitale à HSV chez les sujets ayant plus de 6 récurrences/an	
Posologie	400mg 2x/jour	-Chez l'immunocompétent : 500mg /jour ; -Chez l'immunodéprimé : 1g/jour.
Durée de traitement	Indéterminée	
Remarques	Efficacité comparable au valaciclovir	
	-2 prises par jour semblent plus efficaces	
	➤ Efficacité dans 44% des cas ; ➤ Effet suspensif uniquement et durée de traitement non déterminée d'où : Traitement à réévaluer tous les 6 à 12 mois et à interrompre afin d'en mesurer l'efficacité	

Tableau 14 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse de prévention des récurrences de l'herpès génital [44][55]

Par voie locale, l'aciclovir sous forme de crème n'a pas d'effet sur la prévention des récurrences de l'herpès génital. [55]

Autres mesures [55][61] : A côté des traitements médicamenteux, les autres mesures seront relativement similaires à celles de la prévention des récurrences de l'herpès oro-facial :

- Informer le patient sur l'histoire naturelle du HSV afin de l'aider à mieux comprendre sa pathologie ;
- Permettre au patient de reconnaître les signes avant-coureurs d'une éruption incitant à prendre dès ce moment, des mesures d'hygiène afin d'éviter la transmission du virus ;
- Essayer de mettre en évidence les facteurs ou circonstances déclenchantes propre à chaque patient ;
- Assurer, si nécessaire, une prise en charge psychologique ;
- Aider le patient à reconnaître les signes d'une complication ;
- Identifier les patients présentant plus de 6 récurrences par an ;
- Evaluer l'intérêt d'une **prise en charge symptomatique de la douleur** ;
- **Préconiser l'utilisation du préservatif**, en particulier lors des poussées cliniques identifiées.

❖ Traitement curatif

Par voie générale, les symptômes sont moins marqués que lors de la primo-infection, expliquant en partie l'effet plus limité des médicaments dans cette indication [55]. On utilise :

	Aciclovir : Zovirax®200mg et Zovirax®200mg/5mL	Valaciclovir : Zelitrex®500mg
Indication	Traitement des récurrence de l'infection génitale à HSV	
Posologie	200mg 5x/jour	-Chez l'immunocompétent : 1g /jour -Chez l'immunodéprimé : 2g/jour.
Durée de traitement	5 jours	
Remarques	Efficacité comparable au valaciclovir	
	-2 prises par jour semblent plus efficaces	
	Ils entraînent une diminution du délai de guérison de 1 à 2 jours sans modifier la durée de la douleur	

Tableau 15 : Stratégie thérapeutique de la prise en charge médicamenteuse curative des récurrences de l'herpès génital [44][55]

Par voie locale, le valaciclovir crème à 5% possède l'indication dans le traitement des récurrences de l'herpès génital à raison de 5 applications par jour. Cependant, la *conférence de consensus de prise en charge des infection à HSV* ne recommandait déjà pas son utilisation en 2001 en raison de son manque d'efficacité dans les études cliniques, aujourd'hui, son SMR est jugé insuffisant dans cette indication pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. [63]

IV-Le syndrome pieds-mains-bouche

Décrit pour la première fois en Nouvelle-Zélande en 1957 [64], le Syndrome Pieds-Mains-Bouche (sPMB) ou maladie Pieds-Mains-Bouche est une pathologie virale bénigne essentiellement infantile apparaissant à travers le monde de façon épidémique avec quelques cas sporadiques. Elle est caractérisée par des lésions papulo-vésiculeuses qui, comme son nom l'indique, touchent la bouche et les extrémités du corps, à savoir les mains et les pieds. Les virus incriminés sont des entérovirus (EV) et, en particulier, le **coxsackie A16** (CV-A16) en France et l'**entérovirus 71** (EV-71) en Asie et dans le pacifique. [65]

IV-1-L'agent étiologique

IV-1-1-Taxonomie [65][66][67][68][71][72]

La maladie pieds-mains-bouche est une infection pouvant être due à différents virus du genre entérovirus. Les plus régulièrement mis en cause sont :

- Les coxsackie virus (A16 majoritairement et, plus récemment, A6 et A10) ;
- L'entérovirus 71.

Le genre entérovirus constitue, avec les rhinovirus, la famille des *Picornaviridae*, l'une des 5 familles composant l'ordre des *Picornavirale*. Ils comprennent plus de **cent sérotypes pathogènes** pour l'Homme [72] et sont divisés en **quatre espèces** dans une **classification en permanente évolution**. Pour simplifier, il existe une référence unique et universelle publiée par l'*ICTV*.

Alors que l'ancienne classification était basée sur les manifestations cliniques et les pouvoirs pathogènes des virus, la nouvelle tient principalement compte de leurs **caractéristiques de parenté génétique** [67][71]:

Tableau 16 : Sérotypes d'entérovirus classés par espèce d'après le classement de l'ICTV [66]

Serotype	
Enterovirus A	CV-A2-8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, EV71 , EV76, EV89-92
Enterovirus B	CV-A9, CV-B1-6, E1-7, E9, E11-21, E24-27, E29-33, EV69, EV73, EV74-75, EV77-88, EV93, EV97, EV98, EV100, EV101, EV106, EV107
Enterovirus C	CV-A1, CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19-A22, CV-A24, EV95, EV96, EV99, EV102, EV104, EV105, EV109, PV1-3
Enterovirus D	EV68, EV70, EV94

CV-A=coxsackievirus A. CV-B=coxsackievirus B. EV=enterovirus. E=echovirus. PV=poliovirus.

On y retrouve donc les *PolioVirus* (PV), les *CoxsackieVirus* A (CV-A) et B (CV-B), les *Echovirus* (E) auxquels se sont rajoutés de nouveaux sérotypes, toujours plus nombreux grâce aux progrès de l'identification par les techniques moléculaires, sous la dénomination EV suivi d'un numéro correspondant à l'ordre de leur mise en évidence. Ainsi, le *Coxsackie* A16 et l'EV-71 sont classés depuis 2012 comme des sérotypes de l'espèce *Entérovirus A*, anciennement *Human Enterovirus A*.

A noter que l'EV-71, massivement étudié en raison de sa forte virulence et des épidémies répétées en Asie, serait né en 1940 d'un ancêtre commun avec le CV-A16 [83]. Il se subdivise en **trois lignées génétiques** : A, B et C. Alors que les génotypes B et C présentent des sous-groupes (B1 à B5 et C1 à C5), le génotype A ne présente qu'une seule souche virale, déjà isolée aux Etats Unis en 1969 [68].

IV-1-2-Structure, viabilité et résistance physico-chimique du virion

❖ Structure du virion [67][69][71]

Morphologiquement, il s'agit de **petits virus** (environ 30nm) **ubiquitaires, non enveloppés** et dont le génome est constitué d'un ARN simple brin de **polarité positive** et d'environ 7,5 Kb. La protection de ce dernier est assurée par un **capside** de symétrie icosaédrique.

❖ Viabilité et résistance [70][71]

Rappelons qu'un virus, pour être infectant, doit être entier, et puisque la **membrane** (ou peplos) possède la fragilité des membranes cellulaires dont elle dérive, sa présence **fragilise** fortement le virus. Or, il y a deux sites où les virus vont rapidement dégrader leur enveloppe et, de fait, perdre leur pouvoir infectieux [70] :

- Le **milieu extérieur**, où ils vont être sensibles à deux choses : la température et la dessiccation ;
- Le **tube digestif**, où la membrane sera rapidement digérée par les enzymes digestives, les virus enveloppés ne gagneront alors pas les selles, expliquant ainsi pourquoi on ne pourra y retrouver que des virus nus, constituant alors leur principal moyen de dissémination.

De ce fait, les entérovirus possèdent, de par l'absence de membrane :

- Une **bonne résistance à l'environnement** puisqu'ils peuvent rester quelques jours à 5 mois dans l'eau du robinet, la mer ou le sol ; [71]
- Une **importante résistance physico-chimique** : ils résistent à l'acidité gastrique et sont donc capables de se multiplier sur toute la longueur de la muqueuse du tube digestif, de la gorge à l'intestin, pour finalement être éliminés dans les selles [71]. Ils résistent aussi à l'alcool, l'isopropanol, l'éther et le chloroforme mais sont sensibles au formaldéhyde, glutaraldéhyde et à l'hypochlorite de sodium (en fonction d'une concentration et d'un temps de contact suffisant) [101].

De là, on peut expliquer l'infection virale sous forme de **foyer épidémiologique**.

IV-1-3-Cycle viral

La multiplication de ces virus à ARN est intracytoplasmique. Elle donne un effet cytopathique identique pour tous les entérovirus : une vaste inclusion cytoplasmique éosinophile repousse et aplatit le noyau contre le bord de la cellule [71]. Comme pour tout virus la multiplication virale se décompose en :

❖ Entrée du virus [69]

Les étapes précoces de l'infection correspondent à l'**attachement** et au **franchissement** des barrières topologiques cellulaires à travers de **multiples voies d'endocytoses distinctes** utilisées de manière simultanées ou alternatives, en fonction de la population cellulaire rencontrée. Parmi ces voies d'entrées des entérovirus les puits de clathrine et les *caveolae* sont les mieux caractérisées et la pénétration serait favorisée par l'existence d'un pH acide.

La liaison du virus se fait via la reconnaissance de récepteurs (et co-récepteurs) spécifiques appartenant, pour la plupart, à la superfamille des immunoglobulines et dont la présence ou non à la surface de la cellule est **déterminante** dans le **tropisme cellulaire et tissulaire** et donc dans la pathogénicité du dit virus. Cette existence de **multiples récepteurs** permet aux entérovirus d'exploiter au mieux les différentes voies d'endocytoses, constituant ainsi un accès direct de l'ARN viral au cytoplasme en leur offrant la possibilité de franchir les nombreuses barrières cellulaires jusqu'au site de **décapsidation endocellulaire au voisinage du noyau**.

❖ Traduction [71]

Du fait de sa polarité positive, l'**ARN virale** pourra être **directement** traduit sur les ribosomes en une **polyprotéine virale géante** qui sera ensuite clivée en une protéase virale (qui devra s'auto-cliver), une ARN réplicase ARN-dépendante et en protéines structurales constituant la capsid.

❖ Réplication [69][71][74]

Elle est régie par l'ARN polymérase virale ARN-dépendante nommée 3Dpol qui n'existe donc pas initialement dans la cellule infectée. Celle-ci va commettre à chaque cycle de réplication **une erreur tous les 10^3 à 10^4 nucléotides** qu'elle ne sera pas en mesure de corriger. C'est ce taux d'erreur élevé qui provoque une accumulation de **mutations rapides** au niveau des ARN génomiques nouvellement synthétisés **expliquant ainsi la capacité d'évolution** de ce type de virus. Ainsi, chaque particule virale complète d'une souche d'entérovirus va statistiquement différer des autres par au moins une mutation nucléotidique.

❖ Libération des virions [71]

Les protéines virales et génomes nouvellement constitués vont **s'assembler** dans le **cytoplasme** cellulaire pour former de nouvelles **particules virales matures** qui se libéreront lors de la **lyse de la cellule infectée** ou encore lors de la libération de **vésicules extracellulaires**.

La réplication active des entérovirus permet une large diffusion des virions avec une colonisation du tractus gastro-intestinal et une phase lymphatique suivie d'une virémie permettant aux nouveaux virions de gagner les organes cibles pour s'y répliquer. [72]

IV-1-4-Facteurs de virulence

❖ Liés au virus [69][71][72][73]

Du fait d'une forte variabilité génétique, une souche d'entérovirus n'est donc pas constituée d'un génotype unique mais d'un ensemble de différentes séquences génomiques appelés « **quasi-espèce** ».

La création de cet assemblage de mutants permet aux entérovirus de **s'adapter** au mieux aux environnements et pressions de sélection rencontrés au cours de l'infection modifiant ainsi leur capacité infectieuse et répllicative. [69][72]

Ainsi, cette diversité génétique est directement liée au pouvoir pathogène d'une souche d'entérovirus et c'est ce qui fait d'eux des agents **pathogènes communs** en médecine humaine responsables de près d'un **milliard d'infections chaque année à travers le monde**. [69]

De plus, au cours des phase précoces de l'infection aiguë, se développent des mécanismes immuns à médiations humorales et cellulaires mais, dans certains cas, l'éradication du virus ne sera que partielle.

En effet, les entérovirus ont la capacité de moduler les instruments de défenses antivirales de la cellule cible mais aussi la fonctionnalité des cellules dendritiques, leur permettant d'échapper à la surveillance du système immunitaire de l'hôte. Ce mécanisme va alors permettre la sélection et l'expansion de virus génétiquement modifiés appelés « **variants viraux de persistance** » capable de donner naissance à une infection virale persistante expliquant l'émergence de certains cas de pathologies chroniques (myocardite chronique, diabète de type 1, syndrome post-poliomyélitique...). [72][73]

❖ **Liés à l'hôte** [69][71][72]

En plus des mutations possibles du génome viral capable d'induire une virulence plus importante et de la diversité des sérotypes pathogènes qui en découle, il existe des **facteurs de virulence liés à l'hôte**.

Il s'agit, tout d'abord, de la **présence** ou non de **récepteurs cellulaires** reconnaissables par le virus (certains étant spécifiques pour l'EV-71 par exemple) expliquant également la spécificité des entérovirus pour certaines cellules cibles. De plus la multiplication virale va être influencée par l'**existence** ou non d'autres **facteurs intracellulaires** indispensables à la traduction de l'ARN virale.

C'est donc, entre autre, le **polymorphisme** génétique de chaque individu qui déterminera la présence ou non de tous ces facteurs et, par voie de conséquence, la pathogénicité d'une souche virale.

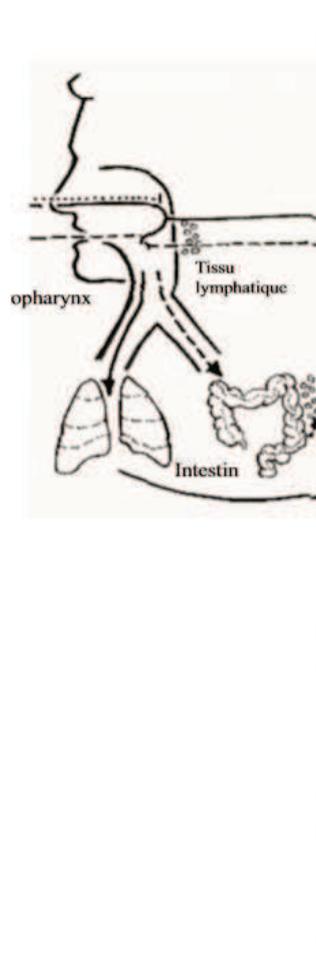
IV-1-5-Pouvoirs pathogènes des entérovirus et importance en médecine humaine

L'évolution du virus via des mécanismes de mutations ponctuelles ou de recombinaisons génétiques provoque l'émergence de nouveaux sérotypes à fort potentiel épidémique.

A cela s'ajoute le fait que les **progrès** accomplis dans les **méthodes d'analyses moléculaires** et la connaissance des virus ont permis de corrélérer certains d'entre eux avec une pathologie particulière mais pour d'autres, le pouvoir pathogène demeure méconnu. [69][72]

Ainsi, les entérovirus sont responsables d'un large éventail de pathologie humaine allant de l'infection asymptomatique (90% des cas)[72] jusqu'à des atteintes multiviscérales parfois mortelles chez le nourrisson ou des infections aiguës fulminantes chez l'adulte. Dans les autres cas les entérovirus seront responsables d'infections aiguës dont les séquelles et le pronostic seront variables en fonction du génotype en cause, de la dose virale, de l'organe cible, de l'hôte (âge, sexe, statut immunitaire)...[72][92]

On distingue, par exemple :



Organes cibles	Pathologies aiguës	Pathologies chroniques
Poumons	Rhinite, bronchite, bronchiolite, pneumonie, pneumopathie CV-A, CV-B, Echovirus, EV-68, EV-71, EV-104	-
Pancréas	Pancréatite CV-B, Echovirus	Diabète insulino-dépendant CV-B, Echovirus
Cœur	Péricardite, myocardite aiguë CV-A, CV-B, Echovirus	Myocardite chronique, CMD CV-B
Foie	Hépatite CV-B, Echovirus	-
SNC	Méningite, poliomyélite Poliovirus, CV-A, Echovirus	Syndrome post-poliomyélitique Poliovirus
Muscles squelettiques striés	Myopathie CV-B, Echovirus	-
Épiderme	Syndrome pied-main-bouche CV-A, CV-B, EV-71	-

Figure 17 : Les infections humaines à entérovirus [72][92]

Leur résistance et leur propagation rapide sur de multiples modes en font un **problème de santé publique** majeur, y compris dans les pays dit « développés ».

IV-2-Physiopathologie et contagiosité

IV-2-1-La propagation virale [65][67][71][72][75]

Au cours de la phase épithéliale, le virus pénètre dans la **bouche** et, en premier lieu, se multiplie dans les cellules épithéliales de l'**oropharynx** avant de se diffuser rapidement sur toute la hauteur du tube digestif. Débute ensuite la phase lymphatique au cours de laquelle il se réplique dans les **tissus lymphoïdes** :

- Les **amygdales** au niveau de l'oropharynx ;
- Les **plaques de Peyer** au niveau intestinal.

Ceci étant rendu possible non seulement par la **résistance** du virus à l'acidité, la bile et les protéases retrouvées dans l'estomac mais aussi par sa **capacité à pénétrer** au sein des **entérocytes**. C'est à ce stade que, dans la majorité des cas, sous l'action du système immunitaire, l'infection demeurera **asymptomatique**.

Si tel n'est pas le cas, le passage dans les tissus lymphoïdes va permettre une **propagation aux ganglions lymphatiques régionaux** (nœuds cervicaux et mésentériques profonds) : c'est la **première virémie**, caractérisée par de la fièvre à laquelle peut s'ajouter d'autres signes (diarrhée, rash cutané...).

Les signes cliniques apparaîtront ensuite au **fur et à mesure de la diffusion virale dans l'organisme** et de l'atteinte des différents organes cibles (peau, muscle, cœur, poumon, système nerveux central).

Il sera finalement évacué non seulement par les **voies aériennes supérieures** mais aussi dans les **selles** pendant quatre semaines environ après le début de la maladie, voire parfois après plusieurs mois.

IV-2-2-Modes de transmission et contagiosité

La transmission du virus est strictement interhumaine. La réceptivité est élevée puisque, potentiellement, tous les groupes d'âge sont susceptibles d'être touchés et seuls sont immunisés les patients ayant acquis une immunité lors d'une infection antérieure, mais il s'agit d'une **immunité** seulement **conférée** pour le **sérotype en cause**.

La période d'incubation est de 3 à 6 jours [65] et le patient infecté s'avère contagieux déjà **deux jours avant l'éruption** cutanée et le reste jusqu'à **plusieurs semaines après le début** de la maladie et ce même après la disparition des symptômes. En effet :

- Le virus perdure dans le pharynx et donc dans les sécrétions respiratoires pendant **1 à 4 semaines**, donnant lieu à une contamination via les **sécrétions pharyngées** (transmission aérienne) et/ou **nasales**. [76]
- La transmission peut également avoir lieu via les selles par **contact oro-fécal direct** (manuportée) ou **indirect** par l'intermédiaire d'objets, aliments ou d'eaux souillées du fait, non seulement, de la persistance du virus dans les selles pendant 8 à 12 semaines mais aussi de la grande résistance du virus dans l'environnement sur les objets contaminés. [72]

La transmission peut également se faire par **contact direct** via les sécrétions des lésions cutanées. [76]

A noter que le pic de contagiosité se fait durant la **phase aiguë de la maladie**, c'est à dire au cours de la première semaine.

IV-3-Epidémiologie des entérovirus

IV-3-1-En France, le réseau de surveillance des Entérovirus (RSE)

En France, et ce depuis Janvier 2000, la surveillance des infections à entérovirus se fait via un réseau de **laboratoires volontaires** des centres hospitaliers (laboratoire coordinateur : Lyon, laboratoire associé : Clermont-Ferrand) coordonnés sur le plan biologique par le Centre National de Référence (CNR) et sur le plan épidémiologique par l'Agence Nationale Santé Publique France (ANSP). Les **données diagnostics** d'infection à entérovirus y sont recueillis de façon mensuelle. [76][77][83]

De plus, depuis 2012, le CNR a mis en place une surveillance :

- **Hospitalière** pour les infections graves (en particulier neuro-méningées) à entérovirus. En complément, une surveillance du passage aux urgences pour un diagnostic de méningite est assurée par le réseau Organisation de la Surveillance Coordonnée des Urgences (Oscour) Santé Publique France qui a une couverture de 90% des services d'urgences adultes et pédiatriques au niveau national ; [76]
- **Communautaire** pour le syndrome Pieds-Mains-Bouche. [76]

L'objectif étant de surveiller la circulation des entérovirus pour permettre à la fois de mettre en évidence de manière précoce une **éventuelle épidémie** ou l'émergence d'une forme **clinique inhabituelle** mais aussi de suivre les sérotypes et génotypes associés aux différents syndromes cliniques. [76][77]

C'est pourquoi, si le sPMB ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoire en France, les **cas sévères** d'infections à entérovirus, eux, doivent être signalés à Santé Publique France via un formulaire dédié. [77]

Concernant le syndrome pieds-mains-bouche, il en ressort que :

- Sur les 1500 tableaux cliniques rapportés par le RSE, le sPMB comptait pour 9,3% des cas en 2011 et 15,4% en 2012 ; [83]
- L'infection est considérée comme bénigne en France où le CV-A16 (plusieurs génotypes) et CV-A6 (un génotype) prédominent largement sur l'EV-71 ; [77][78]
- De manière plus rare, on observe des formes dues à CV-A5, A7, A9, A10, B1, B2, B3 ou B5 ; [65]
- En théorie, l'infection peut toucher toute la population mais en réalité elle touche **quasi-exclusivement les enfants de moins de 10 ans** avec plus de 80% des cas survenant avant 6 ans et notamment les enfants âgés de 1 à 2 ans, les formes adultes étant moins sévères ; [65][77]
- Elle sévit, comme toute infection virale, sous forme épidémique avec un **pic d'incidence** en période estivale dans les zones tempérées en particulier entre le mois d'**Aout** et **Octobre**, le plus souvent en Juin-Juillet. [76][77]

Une surveillance sentinelle du sPMB et de l'herpangine avait été mise en place à l'échelle nationale entre avril 2014 et mars 2015. Celle-ci était à la fois **épidémiologique** avec déclaration du nombre de cas mais aussi **virologique** avec analyse de prélèvements chez les enfants diagnostiqués pour un sPMB, une herpangine ou une gingivostomatite, ceci en vue d'un génotypage. [77]

Ainsi, 80% avait une infection confirmée à un entérovirus, au sein desquels 55% relevaient du CVA6 contre seulement cinq cas dus à l'EV-71 de génotype C1 et C2 [82][83], contrairement à l'Asie où on trouve majoritairement les génotypes C4 et B5. [77][78][80]

IV-3-2-A l'échelle mondiale, zoom sur l'EV-71

❖ La région Asie-Pacifique

Si, dans les pays tempérés le principal virus recensé comme responsable du sPMB demeure le CV-A16 et, plus récemment, le CV-A6 et CV-A10 [65][77][78], ce sont les épidémies dues à l'EV-71 qui restent les plus étendues et les plus graves dans l'Est du globe et, en l'absence de traitement spécifique, il constitue un problème de santé publique majeure dans ces zones à forte concentration épidémique.

Ce dernier a été décrit pour la première fois aux Etats-Unis en 1969 lors d'une épidémie qui dura plus de 3 ans [68][82][85] et son neurotropisme a été mis en évidence lors d'une épidémie de sPMB au Japon en 1973 [83]. Depuis, de nombreux cas sporadiques ont émergés et pas moins de 12 épidémies de gravités variables ont vu le jour [68]. Les foyers se sont essentiellement concentrés en Asie et dans le Pacifique au cours de ces dernières années où ils apparaissent de façon récurrente et ne font qu'augmenter depuis la fin des années 90 :

- 1997, Malaisie, 2628 cas dont 34 décès [83][85] ;
- 1998, Taïwan, 129 106 cas dont 405 atteintes neurologiques et 78 morts mais l'estimation totale atteindrait 1,4M sur les 21M d'habitants soit un taux d'attaque viral de 7% [85] forçant l'île à mettre en œuvre des mesures de santé publique (essais de vaccination, mise en place de praticiens sentinelles signalants chaque semaine au gouvernement les cas suspects de pathologies infectieuses...) ; [68][81]

Les signes cliniques les plus décrits étaient le sPMB, l'herpangine et l'atteinte du SNC. [81]

En chine, où le sPMB est classé parmi les maladies à déclaration obligatoire, les complications neurologiques et, plus rarement, cardiopulmonaires survenant au décours de la pathologie ont une fréquence de survenue estimée à 1% avec un taux de mortalité à 0,03% et l'EV-71 est impliqué dans plus de 90% de ces cas mortelles [79]. L'année 2008 a été marquée par une forte épidémie de sPMB :

- Des cas sporadiques sont apparus dès mars 2008 ; [85]
- En mai 2008, les autorités chinoises ont fait état de 12 000 cas entraînant 26 décès (létalité : 0,2%) pour lesquels l'EV-71 a été retrouvé chez 25 d'entre eux. Tous étaient âgés de moins de 6 ans et la majorité se situait sous la barre des 2 ans ; [85]
- L'épidémie a continué de progresser avec 622 cas déclarés en une seule journée dans la province d'Anhui (362 dans la seule ville de Fuyang) ; [85]
- Ainsi, au total, ils ont dénombré pas moins de 490 000 cas de sPMB liés à l'EV-71 conduisant à 78 décès [83] et, dans la province de Anhui, épice de l'épidémie, on a rapporté plus de 6000 cas menant 50% des patients à l'hôpital et entraînant 22 morts. [77][83]

De plus, entre 2008 et 2011, les équipes chinoises ont analysées les données de 37 404 cas de sPMB (soit une incidence annuelle d'environ 3066/100 000) chez les enfants de moins de 5 ans et le typage de 2360 entérovirus a montré 63,7% d'EV-71 (C4) associé de façon significative à la sévérité de la maladie contre 24% de CV-A16 et 12,3% de CV-B1 responsable d'infection majoritairement bénigne. [83] En 2012, le pays a déclaré pas moins de 2,2 millions de cas dont 569 ont été létaux [83] pendant que l'épidémie apparaissait au Cambodge tuant 52 enfants en 3 mois [83].

A Singapour 10 490 cas de sPMB ont été rapportés début 2008 à raison de 1000 nouveaux cas par semaine et dont 26% étaient positifs à l'EV-71 (létalité : 0%). [85]

Au Vietnam des sources officielles estimaient à 2000 le nombre de cas de sPMB au début de l'année 2008 dont 20% serait du à l'EV-71. [85]

❖ L'Europe

En Europe les épidémies de grande ampleur dues à l'EV-71 sont rares. La première ayant touché l'Europe se situait en Suède en 1973. Puis ont suivi, dans le courant des années 70, deux grandes épidémies : en Bulgarie en 1975 (705 cas, 44 décès : 6%)[85] et en Hongrie en 1978 où on a recensé 1550 cas dont seulement 4 ont été diagnostiqués comme étant un sPMB. Néanmoins, avec 826 méningites et 724 encéphalites, le virus provoqua pas moins de 45 décès. [83][85]

En France, entre les années 2000 et 2009 on a dénombré 81 hospitalisations avec une infection à l'EV-71 contre 25 cas en 2010 seulement [85]. Un foyer épidémique d'infections graves (encéphalites, rhombocéphalites...) majoritairement dues à l'EV-71 aurait été signalés début 2016 en Catalogne par les autorités sanitaires [93][77]. Par peur d'une importation du virus catalan, il s'est développé, en France, un contexte de surveillance renforcée au cours duquel il a été enregistré une recrudescence inhabituelle du nombre de méningite à entérovirus mais les données du RSE n'ont pas fait état d'une circulation accrue de l'EV-71. [77]

On comprend donc que les souches virales impliquées dans le sPMB évoluent au cours du temps et les épidémies se distribuent dans le monde entier soit de manière sporadique ou à bien plus grande échelle [85]. La circulation de l'EV-71 se traduit donc par des cas classiques de sPMB ou des formes sévères sans que l'on connaisse réellement les déterminants de ces variations [85]. Les différences de létalité observées entre les pays, quant-à-elles, s'expliqueraient par la qualité du système de surveillance et/ou de la prise en charge [85].

A l'instar du caractère endémo-épidémique observé en Asie-pacifique et en Chine, il apparaît difficilement possible de qualifier l'EV-71 de virus émergent en Europe et en France, mais son potentiel épidémiologique et son important neurotropisme, responsable des formes graves qui lui sont associées pouvant compliquer un sPMB et conduire, dans certains cas, au décès, incitent à un renforcement de la surveillance épidémiologique. Le syndrome pieds-mains-bouche constitue alors un excellent indicateur clinique de surveillance de la survenue de l'EV-71. [83]

De plus, le contraste entre l'apparent caractère bénin du sPMB en France et la forme épidémique mortelle rencontrée en Asie oblige à prendre des mesures de précautions en cas de voyages dans ces zones afin de limiter la circulation du virus [85]. Ainsi, le ministère des affaires étrangères a établi des recommandations aux voyageurs reposant essentiellement sur l'hygiène des mains, l'éviction de contacts avec les sujets malades et la reconnaissance rapide de la symptomatologie clinique de la pathologie [86].

IV-4-Expression clinique du syndrome pieds-mains-bouche

❖ Phase prodromique [65][75][88]

Les premiers symptômes apparaissent après un **temps d'incubation variant de 3 à 6 jours** [65]. Pour certains, cette phase demeurera asymptomatique, pour les autres, on observera en premier lieu :

- **Fièvre** (38°C-39°C) accompagnée d'un malaise général ;
- **Céphalées** ;
- **Douleurs abdominales** associées à une perte d'appétit et des **diarrhées** ;
- **Rhinite** et **maux de gorge**.

Deux à cinq jours plus tard [88], on observera les signes plus caractéristiques de la pathologie qui lui ont valu son nom.

❖ Au niveau de la muqueuse buccale [65][75][79]

Un **érythème pharyngé** laissera place à des **papules** présentes autour et sur la langue, sur le palais dur, les gencives et la paroi des joues. Papules qui se transformeront rapidement en **vésicules** avant de se rompre et de former des lésions ulcéreuses aphtoïdes blanc-grises arrondies ou ovalaires de 2 à 4mm. Peu profondes et entourées d'un halo érythémateux, elles sont présentes en **faible quantité** (moins de 10 éléments) et distribuées de façon diffuse ou confluyente sur la muqueuse buccale. La douleur provoquée par ces lésions peut être telle qu'elle freine l'ingestion de nourriture et/ou de liquide.

❖ Au niveau des extrémités des membres [65][75][79]

Des papules, ne tardant pas à évoluer en vésicules éparses ou linéaires viendront compléter le tableau clinique dans 95% des cas en s'installant :

- Sur la **face dorsale** ou la **paume** des **mains** ;
- Sur le **bord latéral** des **doigts** et/ou autour des **ongles** ;
- Sur les **plantés** des **pieds**

Au stade de papule, aucune douleur ou démangeaison ne se fera ressentir, ce sont les vésicules (grisâtres) qui seront légèrement sensibles à la palpation et à l'origine d'un éventuel **prurit**, exposant ainsi à un risque de **surinfection**. A noter que tous ces signes ne sont pas nécessairement présents.

❖ Formes atypiques [75][77][90][91]

Dans certains cas, plus rares, on observera des lésions maculopapuleuses sur les bras, les jambes, les fesses, les parties génitales et, plus rarement, sur le coude et les genoux. [75]

En effet, depuis quelques années on assiste à l'émergence de certaines formes atypiques, souvent plus sévères. Il s'agit d'enfants présentant des infections caractérisées en particulier par une fièvre plus élevée, une atteinte micro-vésiculeuse diffuse sur le visage ou disséminée sur l'ensemble du corps et associée à des ulcérations péri-annaes [90]. Parfois, les vésicules auront évolué en lésions vésiculo-bulleuses puis franchement bulleuses et volumineuses au niveau palmo-plantaire [90][77].

Enfin, il a été observé des éruptions atypiques de par leur topographie car touchant des zones normalement corrélées avec une dermatite atopique (coude, avant-bras...) donnant ainsi naissance au terme d' « *eczéma coxsackium* » par analogie avec *l'eczéma herpeticum* et décrit depuis 2008 en Europe et en Asie. Ce type de présentation semblerait lié à l'émergence du sérotype CV-A6. [91]

IV-5-Complications

Normalement considérée comme une maladie bénigne d'évolution spontanément favorable en l'espace de 6 à 10 jours [88] à l'issue desquels l'enfant sera immunisé contre la forme particulière du virus contracté, certaines forment présenteront des complications parfois dépendantes du virus infectant mais qui nous sont moins familières du fait de leur relative rareté dans nos régions [65].

IV-5-1-La déshydratation

La déshydratation est la complication la **plus fréquente** d'un sPMB classique en particulier dans le cas où il s'agit d'un nourrisson dont les lésions buccales empêchent l'ingestion de liquide [65]. L'enfant est alors **apathique**, dort beaucoup et présente des cernes, une pâleur cutanée ainsi qu'une perte de poids [75].

IV-5-2-L'atteinte des ongles

En cas de lésions péri-ungéales, l'arrêt de croissance de la matrice peut aboutir à deux phénomènes en moyenne 40 jours après la phase aiguë de la maladie :

- Des dépressions linéaires transversales sur la surface de l'ongle appelées **lignes de Beau** ; [65]
- Une **onychomadèse** : secondairement à l'arrêt de la croissance de l'ongle, la tablette unguéale se détache de la matrice et tombe spontanément [77][65]. Le mécanisme n'est pas encore élucidé mais cela serait essentiellement retrouvé dans les sPMB provoqués par les CV-A6 [77] (lors d'épidémies décrites en Finlande et en Espagne [83]) possédant manifestement un tropisme particulier pour les ongles pouvant expliquer cette évolution particulière [97]. Il ne s'agit là que d'une affection **temporaire** : la croissance de l'ongle reprendra son cours par la suite et il sera alors essentiel d'informer les parents du caractère spontanément résolutif de cette atteinte [75].

IV-5-3-Les complications neurologiques

Une dissémination du virus au niveau neurologique est possible dans certains cas et peut aller jusqu'à entraîner la mort du patient. Une partie du mécanisme de l'atteinte cérébrale est expliqué : la répartition de l'inflammation et du virus suggère que la propagation virale se fait via les nerfs moteurs périphériques. Le virus va alors cibler les neurones et induire **une destruction cellulaire par apoptose**.

Souvent incriminé dans ces complications en raison de son neurotropisme important, l'EV-71 sera responsable dans 10 à 30% des cas [82] de diverses atteintes du système nerveux central de survenue rapide (quelques jours voir quelques heures) parmi lesquels on retrouve :

❖ **De façon très fréquente**, des méningites aseptiques [65][82][92]

On estime que entre 80 et 90% des méningites virales seraient dues aux entérovirus [92]. Il s'agit de la complication la moins grave puisqu'elle est d'évolution favorable vers une guérison sans séquelle en l'espace de cinq à six jours. Elle est précédée ou non d'atteintes cutanéomuqueuses et survient, en générale, 2 à 5 jours après la fièvre et/ou l'apparition des lésions [82]. Les signes sont : une fièvre élevée, d'importantes céphalées, des nausées et vomissements ainsi qu'une raideur de la nuque.

❖ **De façon fréquente**, des paralysies flasques aiguës, des encéphalites du tronc cérébral [65][82]

La paralysie flasque aiguë suit plus ou moins les mêmes mécanismes qu'une poliomyélite antérieure aiguë : on observera une destruction du motoneurone au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière associée à d'autres mécanismes neuropathologiques et immunopathologiques encore mal élucidés. [82]

L'encéphalite du tronc cérébral ou rhombencéphalite est de sévérité variable mais peut s'avérer être la complication la plus sévère [82][65]. Elle se manifeste par des myoclonies, une ataxie, des tremblements, un nystagmus, une paralysie des nerfs crâniens [65][82]. Ensuite survient rapidement une tachycardie, tachypnée et une cyanose aboutissant à un œdème pulmonaire neurogénique fatal dans 80 à 90% des cas [65] à peine 12 à 18 heures après le début des symptômes. Le facteur prédictif le plus important de cet œdème semble être une hyperglycémie provoquée par une dysfonction du système nerveux autonome [65].

❖ **De façon peu fréquente**, des ataxies cérébelleuses et syndromes de Guillain-Barré. [65][82]

❖ **Rarement**, des myélites transverses, syndromes opso-myocloniques ou encore des hypertensions intracrâniennes bénignes. [65]

IV-5-4-Les complications cardio-pulmonaires

Le dysfonctionnement du système nerveux autonome se manifeste par une tachycardie, une tachypnée, une dyspnée, une transpiration abondante, une hypertension, une cyanose ainsi qu'une hyperglycémie conduisant ainsi rapidement vers une issue fatale par défaillance cardiorespiratoire en quelques heures [65]. L'absence de myocardite relevée au cours des autopsies pratiquées traduit le fait que ces dysfonctionnements cardio-pulmonaires ne sont pas directement liés au virus mais **découleraient** plutôt des lésions du **tronc cérébral** [65]. Si des études montrent l'origine neurogénique de la défaillance cardiopulmonaire, le mécanisme physiopathologique exact demeure encore méconnu.

Il semblerait que, consécutivement aux lésions du tronc cérébral, on verra se développer un syndrome inflammatoire prédominant au niveau de la substance grise de la *medulla oblongata* marqué, entre autres, par des **taux élevés** de **cytokines** pro et anti-inflammatoires (Interleukine(IL)-6, IL-10, TNF α) associés à une **hyperactivité** du **système nerveux sympathique** [82]. Cela aura alors pour conséquence :

- **Une augmentation de la perméabilité vasculaire**, notamment au niveau pulmonaire induisant donc l'œdème et/ou l'hémorragie pulmonaire [82] ;
- **Un relargage massif de catécholamines** par le système nerveux sympathique induisant alors une toxicité au niveau du muscle cardiaque qui se manifeste par un taux élevé de troponine et une fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée.

IV-5-5-Autres complications

Un cas de rétinite monofocale a déjà été répertorié trois jours après le début de la maladie [65]. De même qu'un cas de rhabdomyolyse fatale au cours d'une épidémie à CV-A16. [65]

IV-5-6-Populations concernées

- ❖ **Chez le nouveau-né de moins de 1 an** [95]

L'incidence des complications, notamment neurologiques, demeure élevée, ce qui s'expliquerait, en partie, par l'immaturation du système immunitaire et, plus particulièrement, des macrophages.

- ❖ **Les patients immunodéprimés** [65]

- ❖ **Cas des infections à entérovirus au cours de la grossesse**

L'incidence de la survenue d'une infection à entérovirus au cours de la grossesse est estimée entre 2 et 25% [95]. Lorsque la mère est contaminée, si l'infection peut être asymptomatique, il a aussi été observé :

Un risque d'avortement	Une transmission materno-fœtale
-Survenant entre le 3 ^{ème} et 5 ^{ème} mois et une prématurité au 9 ^{ème} mois -Causé par le CV-B2 et CV-B6 -Parfois morts fœtales in utéro (Echovirus 27 et 11) sans présence de lésions sur le fœtus suggérant donc un arrêt de la grossesse avant que le virus soit transmis à l'enfant [95]	Le virus traverse mal la barrière placentaire puisque le placenta s'oppose au passage des entérovirus provenant du sang maternel [95] mais le fait que les enfants soient protégés durant les premiers mois de vie par les Ac maternels suggère que les NN qui contractent la maladie dans les deux premières semaines de vie (dans ce cas les signes cliniques apparaissent dans les 48 heures) [95] ont généralement acquis l'infection au cours de l'accouchement . Un mode contamination ascendant est exceptionnellement démontré (seul le HSV peut infecter le fœtus de cette manière) et l'infection est le plus souvent consécutive à une virémie maternelle par des mécanismes complexes dont l'infection du placenta est un prérequis indispensable à l'atteinte fœtale [94]. Lors d'une infection dans les 5 à 7 derniers jours de grossesse, la quantité d'Ac transmise à l'enfant sera alors trop faible et l'exposera donc à une forme plus sévère de la maladie [95] avec un tableau septique grave (atteinte virale généralisée, myocardite, encéphalite...).

Tableau 17 : Les différents risques pour le fœtus lors d'une infection maternelle par un entérovirus [94][95]

IV-6-Diagnostic

IV-6-1-Diagnostic clinique

Le diagnostic est essentiellement **clinique**, sur la base de l'association d'une **atteinte générale et cutanée** donnée à la fois par **l'aspect** et la **localisation** des lésions tout en tenant compte du contexte épidémiologique. [75][65]

Il faudra cependant être vigilant quant au fait que les signes ne sont pas systématiquement présents simultanément et que des symptômes atypiques peuvent venir compliquer le diagnostic (lésions dans des localisations particulières). [65]

De plus, en raison de l'impossibilité d'envisager un diagnostic virologique dans la prise en charge de routine pour chaque patient diagnostiqué, une attention spécifique devra être portée quant aux signes **annonciateurs d'une infection potentiellement grave** (atteintes neurologiques...). Parmi ces facteurs de risque accru de complications citons [98][99] :

- Une **fièvre trop longue** et/ou avec des valeurs trop hautes ;
- Un **tremblement des jambes** ;
- Une **léthargie**, une **ataxie**, des mouvements oculaires involontaires ou incohérents...

L'identification de ces facteurs de risque fera alors impérativement explorer l'infection par **PCR** à la recherche du génome de l'entérovirus. [92][98]

IV-6-2-Diagnostic biologique

S'il s'agit d'une infection bénigne classique le diagnostic biologique ne présentera absolument aucun intérêt et ne sera pas réalisé. Pour les autres cas, au vue des complications potentiellement grave, une identification de la souche virale en cause peut s'avérer nécessaire.

Pour cela, on peut utiliser des prélèvements de **gorges**, de **selles**, de **vésicules**, mais aussi des échantillons d'urines, de sérums ou de liquide céphalo rachidien (LCR) tout en sachant qu'en fonction des échantillons la sensibilité et la spécificité vont différer. [95] En effet, les prélèvements issus de sites stériles (urine et LCR) seront plus fiables que ceux issus des sites périphériques non stériles où plusieurs souches peuvent être retrouvées simultanément [98]. L'identification du virus se fera alors soit :

- Par **culture cellulaire orientée** [92][95], difficilement réalisable en clinique en raison du temps d'obtention des résultats situé entre 2 et 3 semaines ; [92][95]
- Par **amplification génique** (PCR) grâce à une meilleure connaissance du génome des entérovirus. Les laboratoires utilisent maintenant des techniques de RT-PCR en temps réel présentant de bien meilleures performances diagnostiques en terme de rapidité, spécificité et sensibilité [92][98], mais son coût la rend irréalisable en pratique courante [98][99].

Ce diagnostic biologique se révélera important dans certains cas comme, par exemple, lors d'une méningite aiguë où il sera primordial de distinguer une étiologie virale généralement sans gravité d'une étiologie bactérienne nécessitant une prise en charge rapide et permettant, de ce fait, de diminuer non seulement les antibiothérapies probabilistes mais aussi le coût et la durée des hospitalisations. [92]

Il est également possible de réaliser un diagnostic virologique indirect par mesure des taux d'Ac [65] mais au vu du grand nombre de sérotypes, il existe un risque important de réactions d'immunité croisée [71], ce qui rend la sérologie compliquée pour le diagnostic. Cette méthode sera essentiellement utilisée pour des études de **séroépidémiologie** et pour l'élaboration de vaccin [95].

IV-6-3-Diagnostic différentiel [101]

Pour diagnostiquer un sPMB il faut également éliminer les hypothèses des maladies proches telles que :

- **L'herpangine**, également due à des entérovirus, elle se manifeste par des vésicules et ulcérations douloureuses dans le fond de la bouche, les piliers amygdaliens, l'aluette et le palais mou sur fond de fièvre mais se démarquera de par son absence de lésions cutanées. L'agent viral étant le même la distinction sera compliquée et ne se fera que sur la répartition des vésicules.
- **Les aphtes**, ulcérations douloureuses blanchâtres ou jaunâtres entourées d'un halo inflammatoire, elles se distingueront de par l'absence de signes cliniques associés telle que la fièvre.
- **La primo infection herpétique**, elle survient entre six mois et trois ans après une incubation de trois à six jours. Elle se manifeste par une fièvre associée à un malaise général et une atteinte buccale et labiale. Les gencives sont gonflées et recouvertes de vésicules grisâtres qui vont, par la suite, s'ulcérer.
- **La varicelle**, présentera parfois des lésions au niveau de la muqueuse buccale, mais le tableau clinique demeure relativement peu similaire et la différenciation se fera rapidement de par l'aspect et la localisation des éruptions vésiculeuses.

IV-7-Prise en charge

Le sPMB se heurte à un problème inhérent à bon nombre de pathologies virales : l'absence de traitement curatif spécifique. C'est pourquoi, actuellement, les mesures se limitent à une prise en charge **symptomatique** et la mise en place de quelques mesures **préventives** afin de limiter la propagation en période d'épidémie. En effet, en dehors des situations épidémiques exceptionnelles et des complications neurologiques gravissimes, la pathologie est soignée en médecine de ville et conduit rarement les enfants à l'hôpital. [83]

Il faudra toutefois garder en tête que malgré son apparente bénignité le sPMB peut être responsable de complications sévères c'est pourquoi une reconnaissance rapide des cas potentiellement grave et des mesures d'hygiène simples mais strictes doivent être mise en place afin de limiter sa propagation. [99]

D'autres recherches tendent à trouver un vaccin en **prophylaxie** pour diminuer le nombre et la gravité des épidémies rencontrées en Asie-Pacifique.

IV-7-1-Prise en charge symptomatique

Commençons par rappeler aux parents que, pour un syndrome dit bénin, la guérison se fera de manière **spontanée** en l'espace de sept à dix jours, tout en gardant à l'esprit que l'immunité post-infection n'est procurée que vis-à-vis du virus en cause.

❖ Lutte contre la fièvre [88]

La première mesure consiste à **lutter contre la fièvre** à l'aide d'antipyrétiques et, pour se faire, le paracétamol reste le maître d'œuvre. Il permettra également de lutter contre les **douleurs** liées aux ulcérations buccales qui peuvent parfois gêner l'alimentation.

❖ Pour les ulcérations buccales [88]

Des spécialités du type du Hyalugel® ou Pansoral® pourront faciliter la cicatrisation et l'utilisation d'anesthésiques topiques sera envisagée en cas de fortes douleurs. A ce titre, rappeler d'éviter les aliments salés, épicés ou acides et préférer ceux à textures molles ou liquides et plutôt froids ou tièdes.

❖ Lutte contre la déshydratation [88]

N'oublions pas de prévenir l'une des principales complications liées à ce problème d'ingestion : la **déshydratation** et, en particulier, chez les plus jeunes. Penser que des solutés de réhydratation peuvent être administrés, surtout si la diarrhée vient compléter le tableau clinique.

❖ Au niveau local [88]

Enfin, pour ce qui est des lésions cutanées :

- Au stade vésiculeux : l'application d'un **antiseptique** local sans alcool sera intéressant pour limiter le risque de surinfection de certaines vésicules ;
- Au stade croûteux : une **crème** facilitant la cicatrisation (Cicalfate®Avène, Cicaplast®La roche Posay...)

Il sera également bon de couper les ongles courts et de s'assurer qu'ils soient propres ainsi que d'éviter d'arracher les croûtes, ce qui empêcherait la cicatrisation et favoriserait le risque de surinfection.

❖ Pour le prurit [88]

L'utilisation d'un antihistaminique n'est généralement pas nécessaire. Privilégier une toilette quotidienne ou biquotidienne en évitant l'eau chaude qui favorise le prurit.

❖ Autres [65]

Il semble que l'administration d'aciclovir hors du cadre de son AMM diminuerait la durée de l'infection.

Dans tous les cas, **une consultation médicale s'imposera afin d'éliminer d'autres pathologies** et de ne pas passer à côté des rares cas où des signes annonciateurs de complications viendraient s'ajouter.

IV-7-2-L'avancée thérapeutique : vers une utilisation des antiviraux

Lorsqu'un cas présente les symptômes d'une atteinte neurologique (vomissements, symptômes méningés, tachycardie...) ou des facteurs de gravité permettant de l'identifier comme pouvant potentiellement développer des complications sévères (une fièvre trop haute, une hyperglycémie...) une hospitalisation s'imposera afin de pouvoir bénéficier d'un monitoring neurologique et hémodynamique et ainsi recevoir, en cas d'aggravation fulgurante, des traitements de soutien dans les plus brefs délais.

Malgré leur absence d'indications l'intérêt de molécules telles que les immunoglobulines intraveineuses a été démontré, mais leur coût en limite l'utilisation. [72][99][102]

Dans le contexte d'une absence de vaccination préventive efficace contre toutes les souches d'entérovirus, de nombreuses recherches sont en cours quant à l'utilisation de thérapeutiques antivirales permettant de limiter la réplication du virus. Parmi eux, citons :

- Le **plécoranil** inhibant la liaison virale et la décapsidation ; [103]
- La **ribavirine** serait capable d'agir sur l'ineffectivité virale en augmentant le taux d'erreur de l'ARN polymérase 3D-pol induisant donc la survenue de mutations génomiques virales dites « catastrophes » bloquant une ou plusieurs phase de la réplication virale ; [72]
- La **suramine** où des études in vitro ont démontré sa capacité à inhiber la prolifération en empêchant sa liaison aux cellules hôtes. [104]

D'autres recherches s'intéressent à une stratégie thérapeutique non spécifique en agissant directement sur la cellule par blocage des voies d'endocytoses en modulant l'expression des molécules de surface. [72]

IV-8-Prophylaxie

IV-8-1-Prévention collective [99][100]

La **détection précoce** des **épidémies** via les réseaux de surveillance et la **détection rapides des cas à risque** de complications sont les principaux piliers de la diminution de l'impact de la maladie.

L'éviction du milieu scolaire ou de la garderie n'est en rien recommandée si l'état de santé de l'enfant lui permet de suivre les activités en question. En revanche, les établissements peuvent décider, à des fins purement informatives, d'avertir les parents de la présence de l'infection et de la possibilité que leurs enfants aient été en contact avec un sujet infectant. Ce sont les règles d'hygiène qui font alors lois :

- **Lavage régulier des mains**, en particulier après le passage aux toilettes, le changement de couche ou la manipulation d'aliment ;
- **Hygiène respiratoire** : tousser ou éternuer dans le pli du coude et utiliser des mouchoirs jetables ;
- Suivre une procédure rigoureuse lors du **changement de couches** ;
- Entretenir l'**hygiène** et la **salubrité** des **objets** et **surfaces** avec un désinfectant de type Javel.

Ces mesures hygiéniques seront à rappeler si jamais un voyage est envisagé dans un des pays touchés par de fortes épidémies d'EV-71 et, en particulier, en période chaude (été et début d'automne). Elles sont énumérées sur le site du ministère des affaires étrangères dans la rubrique « recommandations aux voyageurs ». [85][86]

Il faudra également rappeler, en cas de contamination, d'éviter tout contact avec les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes.

IV-8-2-Lutte contre les formes graves, vers une prévention vaccinale

Au vue de l'absence de thérapeutique et de l'importance des épidémies en Asie, la Chine, outre des mesures particulières telles que des campagnes d'informations médiatisées, axe ses recherches sur le développement de la **vaccination**.

Ainsi, un candidat vaccin a montré une **efficacité protectrice de 80% contre les différentes manifestations cliniques de l'EV-71** [106] et de 90% contre le sPMB [82] au cours d'un essai clinique de phase 3 mené en Chine et serait donc capable de modifier l'épidémiologie du virus [105].

Devant ces résultats rassurant, les laboratoires attendent l'AMM délivré par la China Food and Drug Administration (CFDA). Toutefois, s'il apparaît efficace, il ne protège pas contre les autres souches virales responsable du syndrome pieds-mains-bouches mais il permet un premier pas vers le développement de vaccins multivalents plus intéressant [105].

De plus, d'autres points doivent être approfondis avant la mise en œuvre d'une véritable politique de vaccination (âge de la population ciblée, schéma d'immunisation, coût, possibilité de co-administration...). [105][106]

C'est pourquoi l'institut pasteur élabore, en collaboration avec l'institut pasteur de *shanghai-Chinese Academy of Science*, du *Cambodge* et d'*Ho Chi Minh Ville* [107], un projet visant à apporter un **ensemble de données épidémiologiques** afin de mettre en place une **stratégie de prévention**, de **diagnostic** et de **traitement** dans ces régions du monde particulièrement touchées par les formes graves du sPMB [106].

Pour cela, le projet s'appuie :

1. Sur une large étude menée sur des enfants de 0 à 9 ans qui devrait permettre de mieux comprendre la dynamique des Ac neutralisants contre les entérovirus, d'évaluer l'incidence et la prévalence de l'infection, d'étudier la diversité des virus responsables de la maladie. [106]
2. Sur une seconde étude visant à analyser et comparer les réponses immunitaires observées lors d'infections de degrés de sévérité variable. [106]

Le résultat de ce projet devrait permettre d'élaborer des candidats-vaccins et de les évaluer, seuls ou combinés, dans des études pré-cliniques. [106]

Enfin, une dernière étude permettra d'estimer le poids économique du syndrome pied-mains-bouche et la manière dont la pathologie affecte la qualité de vie du patient. Elle étudiera également l'apport socio-économique de la mise en place d'une campagne de vaccination utilisant le vaccin anti-EV-71 déjà existant. [106].

V-La dermatite atopique : Eczéma d'une peau atopique

La dermatite atopique (DA), encore appelée « eczéma atopique » est une **dermatose inflammatoire chronique**, prurigineuse, fréquente chez les enfants et dont la prévalence est en augmentation constante dans les pays dits « développés ».

Elle se développe sur un **terrain dit atopique**, décrit comme un trait **héréditaire** polygénique touchant près d'un tiers de la population générale et qualifiant une **prédisposition**, une aptitude **génétique** aux développements de certaines **pathologies allergiques** : on parle de « maladies atopiques » dont la DA est une des composantes avec la conjonctivite, la rhinite allergique, l'asthme...

Survenant donc sur un terrain prédisposé génétiquement, elle évolue par poussées chez le nourrisson pour généralement disparaître au cours des cinq premières années de vie. Dans certains cas elle persistera jusqu'à l'âge adulte, dans d'autres cas encore elle attendra l'adolescence pour se manifester ou parfois même plus tard en se présentant pour la première fois chez l'adulte ou la personne âgée.

Le terme d'eczéma répond à une définition anatomo-clinique commune à de nombreuses étiologies dont l'expression demeure variée car évoluant à travers plusieurs stades pouvant co-exister. Quoiqu'il en soit, les lésions sont d'apparition rapide, le prurit quasi constant et les conséquences en terme de morbidité et de qualité de vie du patient peuvent, comme pour toute maladie chronique, s'avérer importantes.

V-1-Définition et épidémiologie

V-1-1-Définition

❖ Naissance de la notion d'atopie [109][110][112]

C'est en 1923 que deux immunologistes cliniciens *Arthur Coca* et *Robert Cooke* décrivent pour la première fois la maladie allergique comme étant un état d'hypersensibilité étrange de la peau et des muqueuses face à l'introduction de certaines substances selon des modalités de présentations diverses, introduisant donc la notion de « **réactivité exagérée** » et de « **spécificité de la cause** ». [112] L'hypersensibilité correspond à des symptômes objectivement reproductibles faisant suite à un stimulus précis à une dose tolérée par les sujets normaux. [112]

Il faudra attendre 1933 pour que *Hill* et *Sulzberger* utilisent le terme de dermatite atopique rassemblant la **théorie allergique** des symptômes cutanés de Coca et Cooke et l'**eczéma constitutionnel** (semblant venir de la constitution du patient). Selon eux, cette prédisposition à développer des allergies s'explique par l'existence :

- D'«**atopènes**» : des antigènes responsables d'une sensibilité anormale ;
- De « **réagines atopiques** » : des anticorps de nature inconnue produits par l'organisme en réponse au contact de ces « atopènes ».

Le mot « atopie » vient du grec **ἀτομία** : *á* signifiant « sans » et *τομία* « lieu, place », décrivant donc littéralement l'état « de ce qui n'est pas à sa place » soulignant ainsi l'étrangeté de ce groupe de maladies.

Actuellement, l'atopie se décrit comme une tendance, survenue de façon **héréditaire** multigénique, à prédisposer le système immunitaire à privilégier des réactions d'hypersensibilités en sécrétant d'importantes quantités d'IgE (les « **réagines atopiques** ») en réponse à des **antigènes communs** que ce soit dans l'**alimentation**, l'**environnement** (les « **atopènes** » ou allergènes) [109][110][112]. Un allergène sera qualifié de « majeur » lorsqu'il sera reconnu par plus de 50% des sujets allergiques et, à contrario, lorsqu'il sera reconnu par moins de 50% des sujets, il sera alors dit « mineur ». [112]

Ce contact s'exprimera alors par des manifestations [109] :

- Respiratoires (asthme), ORL (Rhinite) ;
- Ophtalmologiques (conjonctivite allergique) ;
- Digestives (allergies alimentaires) ;
- Cutanées (DA).

Ces affections pouvant soit cohabiter soit apparaître à différents moments de la vie. [109][110] On qualifie de « marche atopique » la tendance à développer des allergies alimentaires, un asthme ou une rhinite allergique par la suite d'une DA [115]. Le risque de survenue dépendant, en partie, de l'âge de début de la dermatose [120].

❖ Eczéma d'une peau atopique

Ce sont les caractéristiques **anatomopathologiques** qui permettent de définir l'eczéma atopique. [109] Il s'agit d'une dermatose **inflammatoire multifactorielle** dont la lésion élémentaire est **érythémateuse, micro-vésiculeuse** et prurigineuse. Elle se développe sur fond de **chronicité** dont les poussées se déroulent en **quatre phases** plus ou moins systématisées [111] :

- Erythème ;
- Vésicule ;
- Suintement ;
- Desquamation.

En effet, elle se caractérise par une atteinte épidermique avec un influx de lymphocytes T et un œdème intercellulaire (spongieuse) réalisant des vésicules microscopiques par dissociation des kératinocytes : on parle de **vésiculation spongiotique**. [110][111]

De plus, le derme superficiel comporte un infiltrat mononucléé péri-vasculaire et la dilatation des capillaires superficiels donne lieu à un **érythème**. On observera également parfois des papules œdémateuses dues à l'extravasation de protéines plasmatiques. [110][111]

Les vésicules sont visibles macroscopiquement et leur rupture à la surface de la peau déterminera le caractère **suintant** et **crouteux** des lésions constituant alors un très bon milieu de culture pour les contaminants bactériens, expliquant ainsi les risques de surinfections (**impétiginisation**).[110]

Du fait de la chronicité et du grattage, la peau s'épaissit (**lichénification**) et devient moins susceptible à un suintement issu des vésicules mais ce sont les lésions de grattage qui pourront alors créer des brèches épidermiques et une exsudation secondaire. [111]

La DA est donc la manifestation cutanée de l'atopie : c'est une affection **inflammatoire chronique multifactorielle** survenant sur un terrain génétique particulier sous l'action de facteurs environnementaux et se manifestant par des poussées prurigineuses d'eczéma aiguë sur fond de xérose cutanée permanente.

V-1-2-Epidémiologie

Les affections allergiques sont placées au **4^{ème} rang mondial des maladies** par l'OMS et, parmi elle, la DA est considérée comme la pathologie dermatologique la plus fréquente puisqu'elle figurait, en 2010, au 35^{ème} rang des motifs de consultation selon l'observatoire de la médecine générale. [113]

Cependant, la prévalence de la DA est difficile à étudier car la fenêtre de temps dans laquelle la pathologie s'exprime est large et on observe des différences de prévalence au sein d'une même population d'un pays en fonction du milieu de vie (rural ou urbain). De plus, il n'existe pas de consensus sur la définition des termes de « poussée » et de « rémission » [114]. Les chiffres varient donc en fonction des critères d'inclusion des études.

❖ Variation mondiale

Dans les pays industrialisés, on remarque une **augmentation rapide de prévalence** des maladies rattachées à l'atopie : celle de la DA a triplé au cours des dernières décennies passant de 5% en 1960 à 10-25% aujourd'hui. [111][114]

Toutefois une stagnation de la prévalence s'observe dans les pays où le niveau de vie est plus élevé comme c'est le cas en Europe de l'Ouest et du Nord ou encore en Nouvelle-Zélande. A l'opposé, elle augmente dans les pays dits « émergents » tels que le Mexique, le Chili, l'Afrique du Sud. [119]

Cette croissance peut être interprétée comme reflétant **l'influence de l'environnement** et, en particulier, l'urbanisation des populations [117]. Ceci ayant pour effet de **modifier les comportements et styles de vie** au sein des sociétés comme, par exemple :

- L'augmentation de l'hygiène, supprimant ainsi de nombreux contacts avec des facteurs importants pour le développement du système immunitaire, [110]
- Une diversification moins tardive dans les régimes alimentaires des nourrissons ayant des conséquences déterminantes sur le développement de la flore intestinale, [110]
- L'exposition accrue aux irritants (pollution industrielle, automobile...)...[110]

❖ La DA en France

En France, on considère que la prévalence est de 2 à 5% toutes tranches d'âge confondues [114], qu'environ **15% des nourrissons** et jeunes enfants sont touchés [118], qu'elle atteint **20% des moins de 7 ans** et aux alentours des **18% sur la tranche des 7-16 ans** [118]. Les études montrent que **80%** des DA commencent **avant 1 an** dont 38% avant 3 mois et 26% entre 3 et 6 mois [136] et 95% auront débuté avant 5 ans [112].

❖ L'entrée dans la marche topique : le lien entre DA et asthme

La DA guérie spontanément dans 60% des cas précoces [115] mais l'apparition d'un asthme est fréquent surtout si la DA débute avant 2 ans [116] et, quoiqu'il en soit, une hyperactivité bronchique est observée dans 58 à 82% des cas de dermatites isolées [116]. De plus, l'inhalation d'acariens provoque dans 45% des cas d'eczéma [116] :

- Une bronchoconstriction immédiate,
- Soit l'apparition de lésions sur une peau saine soit l'aggravation sur une peau déjà lésée.

❖ Aspect héréditaire

La prédisposition familiale pour les maladies atopiques est bien connue [112]. Le risque de de survenu d'une DA évalué à 10% en l'absence d'atopie familiale passe à 30-50% en cas d'antécédents atopiques chez un des deux parents et atteint 70-80% si les deux parents sont touchés [112][109].

De plus, le risque de retrouver les mêmes symptômes entre parents du premier degré est plus élevé que de retrouver des symptômes différents [112]. En effet, il existerait un certain degré de spécificité d'organe-cible dans la transmission du trait atopique puisque si un seul des parents est atteint de DA la prévalence est alors de 50% pour leurs enfants alors qu'elle peut atteindre 80% si les deux parents sont déjà touchés [111].

C'est pourquoi l'interrogatoire en vue du diagnostic de la DA devra obligatoirement faire état de l'existence ou non d'une atteinte chez un parent du premier degré d'une des composantes de l'atopie.

V-2-Génèse de la dermatite atopique

V-2-1-Dermatite atopique extrinsèque Vs dermatite atopique intrinsèque

Les immunoallergologues ont modifié la nomenclature de la DA pour aboutir à l'individualisation de **2 formes cliniquement identiques** mais **physiopathologiquement différentes** que le professeur *Wüthrich* avait déjà montré il y a 25 ans : dermatite atopique intrinsèque et extrinsèque se confrontent. [121][122]

❖ DA extrinsèque

La DA extrinsèque (aussi appelée eczéma allergique) concerne **80%** [121] des patients et correspond à une immunisation de l'organisme vis-à-vis des allergènes (pneumallergènes) de l'environnement logiquement associée à des **taux sériques d'IgE** spécifiques **élevés** et une production de lymphocytes T. Les patients atteints présentent souvent d'autres manifestations de l'atopie mais sur le versant respiratoire (asthme, rhinite...) contrairement à ceux atteints de DA intrinsèque que les dermatologues qualifient de « dermatologiquement pure ». [122]

❖ DA intrinsèque

La DA intrinsèque où dermatite non allergique concerne les **20%** restant de la population de patients atteints de DA [121] au sein de laquelle on remarque une forte **prédominance** de **femmes** (80 à 100% en fonction des cohortes) [121]. Dans tous les cas, elle se caractérise par une **normalité** des taux sériques **d'IgE** et une absence totale d'IgE spécifique. S'il s'agit de la forme la moins bien connue, plusieurs hypothèses pathogéniques sont avancées malgré tout [122] :

- Une DA **auto-immune** associée à des auto-anticorps dirigés contre des antigènes épidermiques comme certaines protéines des kératinocytes [122][131] (retrouvés dans le sérum de 25% des patients [138]). Il serait en effet possible que l'inflammation cutanée de la DA évoluant depuis plusieurs années aboutisse à une immunisation contre des protéines épidermiques avec génération de LT et d'anticorps spécifiques d'auto-antigènes [131] ;
- Une DA **auto-inflammatoire** au cours de laquelle les lésions d'eczéma seraient dues à l'immunité innée seule. Les cellules NK ou une activation chronique de l'épiderme producteur de cytokines et chimiokines permettant le recrutement des éosinophiles pourraient être en cause. [122]

Gardons toutefois en tête que ces deux formes partagent les mêmes antécédents familiaux d'atopie, localisations, sévérité et réponse thérapeutique [121]. Toutefois, la distinction serait à prendre en compte si une immunothérapie spécifique devait être envisagée puisqu'il serait inutile d'essayer de désensibiliser un patient vis-à-vis d'un allergène pour lequel il ne présente aucune réaction immunitaire. [122]

V-2-2-Physiopathologie et immunopathologie

Le mécanisme physiopathologique de la DA doit être considéré comme une réaction **d'hypersensibilité retardée aux allergènes de l'environnement** au cœur duquel on trouve plusieurs acteurs [110] :

- L'**antigène** ;
- Les composants mobiles du système immunitaire cutané, c'est-à-dire les cellules présentatrices d'antigène du groupe **des cellules dendritiques** ;
- Les **lymphocytes T** spécifiques.

On parle de pathologie multifactorielle car la réponse immunitaire médiée par ces trois partenaires résulte de l'interaction entre :

- Des **anomalies** constitutionnelles de la **barrière cutanée** ;
- Une **hyperactivité** du **système immunitaire** ;
- L'action de **facteurs** environnementaux.

V-2-2-1-L'importance des anomalies de la barrière cutanée : l'héritage génétique

Une trentaine de travaux montrent qu'une proportion de patients atteints de DA présente un **polymorphisme génétique au niveau de la barrière cutanée** à l'origine du déficit de cette dernière [123][124]. Un certain nombre de ces gènes est situé au niveau du chromosome 1q21 comportant un grand locus de gènes codant pour l'EDC (Epidermal Differentiation Complex). Ce dernier intègre 3 clusters de familles de gènes codant, par exemple, pour la **filaggrine**, la **loricrine** et l'**involucrine** [123][125].

❖ Mutation du gène codant pour la filaggrine

La plupart des études traitent en particulier de la mutation concernant la filaggrine [123] retrouvée chez 25 à 50% des patients atteints de DA [109]. Il s'agit d'une protéine constitutive du *stratum corneum* intervenant dans l'assemblage des filaments intermédiaires de kératine et dont la dégradation donne naissance à des molécules hydrophiles actrices de l'hydratation naturelle de la peau. [122]

Les mutations retrouvées sont hétérozygotes « **nulles** » ou « **inactivatrices** » puisqu'elles entraînent une absence complète ou partielle de l'expression de la filaggrine [109][124]. Il en résulte une **perte de constitution** de l'enveloppe cornée d'où une fonction de barrière cutanée mal assurée, la peau des patients est alors poreuse. Ce phénomène se traduira cliniquement par une **xérose permanente** et aura pour conséquence de laisser pénétrer les molécules en contact avec la peau induisant alors une inflammation. [115][122][125]

Si cette mutation est présente chez un grand nombre de patient elle ne concerne pas la majorité [122]. Le défaut de barrière cutanée sera alors secondaire à l'inflammation puisque **l'expression de la filaggrine est malgré tout diminuée au niveau des lésions**. Pour ces cas-là, il s'agirait de modifications réversibles gardant intact la séquence d'ADN mais pouvant être transmises lors de divisions cellulaires altérant alors la transcription du gène et donc diminuant l'expression de la protéine. Ce phénomène aboutira alors à un défaut de barrière chez des patients ne présentant pas de déficit génétique. Ces **facteurs épigénétiques** seraient probablement à corrélés aux changements de mode de vie des sociétés modernes : exposition aux polluants, stress psychologiques... Expliquant, par la même, l'augmentation de la prévalence de la DA. [122]

❖ Les autres anomalies de la barrière cutanée [115][121][125][126][130][181]

Bien qu'il soit le plus important, le gène de la filaggrine n'est pas le seul impliqué : d'autres anomalies génétiques vont également concourir à la définition du terrain atopique, entre autres :

- Mutation du gène codant pour l'IL-18 impliqué dans la relation croisée entre profil TH1 et TH2 ; [125]
- Le microenvironnement inflammatoire crée un défaut de synthèse par les kératinocytes épidermiques de **peptides antimicrobiens** : **β -défensine HBD2** et **Cathelicidine LL 37**. Le premier ayant une grande efficacité anti-staphylococcique et le deuxième une forte activité antivirale notamment contre les *herpes virus*. Il en résulte une **peau plus fréquemment colonisée par le *staphylococcus aureus*** (90% des sujets porteurs d'une DA comparé aux 5% de sujets sains [115]) et sujette aux surinfections herpétiques ; [121][125][181]
- Réduction de l'expression des gènes de la **loricrine** et l'**involucrine** au niveau de la CC ; [181]
- Diminution de l'expression de la **claudine-1** et **claudine-23** au niveau des jonctions serrées entraînant, entre autre, une perte insensible en eau plus importante et donc une déshydratation ;
- Des défauts touchant les **lipides intercornéocytaires** tel qu'un défaut de sécrétion des corps lamellaires (diminution de certains céramides) ou une augmentation de la proportion de cholestérol, diminuant ainsi l'imperméabilité en eau de la couche cornée et sa fonction barrière ; [125][130][181]

Ainsi, au cours de la génèse de la DA, les anomalies génétiques responsables des altérations de la barrière cutanée ont une importance primordiale. En effet, elles détériorent la couche cornée et donc sa fonction barrière entraînant alors :

- Une **augmentation de la perméabilité** accélérant la perte en eau ayant ainsi pour principale conséquence une **xérose** permanente impliquée dans le **prurit** ;
- Une **pénétration accrue des allergènes, irritants** et pathogènes bactériens créant ainsi une **inflammation** responsable des **lésions cutanées**.

L'altération de la barrière cutanée a donc un rôle prédisposant pour la sensibilisation allergique d'un patient atteint de dermatite atopique.

V-2-2-2-Immunopathologie

Quand on parle de DA, on emploie nécessairement le terme d' « **allergie** » ou d' « **hypersensibilité** », signifiant donc que des exacerbations inappropriées des mécanismes immunologiques sont en cause.

V-2-2-2-1-Rappel sur Les cellules de l'immunité

Essentiellement deux types cellulaires participent au développement d'une réaction immunitaire :

- Les **lymphocytes** ;
- Les **cellules présentatrices d'antigènes** (CPA).

❖ Les lymphocytes [127]

On retrouve les lymphocytes dans trois compartiments de l'organisme : le **sang** (où ils représentent 20 à 40% des leucocytes), la **lymphe** et les **organes lymphoïdes**.

Il s'agit de **cellules effectrices de l'immunité spécifique** et leur immunocompétence dépend de la synthèse de **récepteurs membranaires** capables de reconnaître spécifiquement un antigène via son motif chimique appelé déterminant génétique ou encore **épitope** (un antigène est une mosaïque d'épitope). L'ensemble des récepteurs portés par les lymphocytes définit le répertoire immunologique d'un organisme.

Il en existe deux types : les lymphocytes **T** et **B** dont la maturation se fait respectivement dans le thymus et la moelle osseuse.

➤ Les lymphocytes B (LB) [127]

Sur les lymphocytes B le récepteur pour l'antigène est une immunoglobuline membranaire (**IgM**) appelée BCR (B cell Receptor). Présentes en très grande quantité à la surface d'un lymphocyte B elles seront toutes identiques puisque chaque lymphocyte B **ne synthétise qu'un seul type d'IgM** et :

- Reconnaît directement les antigènes qu'ils soient solubles et circulants dans le milieu intérieur ou qu'ils soient particuliers (parasites, bactéries, virus...);
- Est capable de ne **reconnaître qu'un seul épitope** via deux sites spécifiques sur chaque IgM ;
- Peut être capable de **fixer deux antigènes** différents présentant un même épitope ;

Enfin, les lymphocytes B expriment également les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II faisant d'eux des cellules présentatrices d'antigènes.

➤ Les lymphocytes T (LT) [128][127][129]

Pour eux, le récepteur de l'antigène sera nommé TCR pour T Cell Receptor, fait de deux chaînes polypeptidiques associées constituant un site de reconnaissance de l'épitope il ne reconnaîtra que des **Ag protéiques**. Le problème étant que ces derniers ne sont **jamais natifs** c'est pourquoi les protéines doivent être découpées en peptides qui sont ensuite associés à des molécules du CMH.

D'après la **présence de protéines membranaires spécifiques** on distingue 2 populations principales de LT :

- Les lymphocytes **T CD8+** (lymphocytes cytotoxiques ou lymphocyte **Tc**) reconnaissant des **antigènes endogènes** (produits par la cellule) ;
- Les lymphocytes **T CD4+** (lymphocytes helpers ou lymphocyte **Th**), reconnaissant des **antigènes exogènes** présentés par une molécule CMH. Ils ont pour rôle **d'activer les cellules de la réaction immunitaire** : macrophages, lymphocytes B mais aussi lymphocytes Tc.

En fonction de l'environnement, les lymphocytes Th se différencient soit en :

- Lymphocytes **Th1** orientant la réponse immunitaire vers l'immunité à **médiation cellulaire** (lymphocyte Tc) ;
- Lymphocytes **Th2** qui, eux, orientent vers l'immunité à **médiation humorale** avec production d'anticorps.
- Th3 ou Treg.

➤ Les autres lymphocytes [127]

On trouve également des lymphocytes ne portant aucun marqueur B ou T comme les cellules **NK** (Natural Killer) dénommées ainsi de par leur capacité à exercer un effet cytotoxique direct sur les cellules anormales.

❖ Les cellules présentatrices d'antigènes [127][129]

Les CPA sont des **cellules diverses** qui ont en commun d'exprimer les **molécules CMH de classe II** et pourront alors endocyter l'antigène protéique exogène et le découper en peptides avant de l'associer aux molécules du CMH. Les principales CPA sont :

- Le système des **phagocytes** mononucléés comprenant les monocytes (forme circulante) et macrophages (forme tissulaire adoptant des morphologies spécifiques en fonction de l'organe : histiocytes du tissu conjonctif, astrocytes du système nerveux central...) ;
- Les **cellules dendritiques** (cellules de Langherans au niveau de la peau...) ;
- Les **lymphocytes B...**

V-2-2-2-2-Profil immunologique de la dermatite atopique

Au cours de la DA, divers **antigènes/allergènes** (acariens, pollen...) diffusent suffisamment profondément à travers l'épiderme pour être pris en charge par les cellules de Langherans et ainsi déclencher un processus de réponse immunitaire.

Après pénétration, l'antigène est pris en charge et dégradé par les cellules dendritiques avant d'être présenté aux lymphocytes **T** immatures **T0** qui synthétiseront alors des **cytokines** orientant leur **croissance** et **différenciation** vers l'une des trois sous classes de lymphocyte T CD4+ :

- Il-12 et IFN- γ pour **Th1** ; [128]
- Il-4 pour **Th2** ; [128]
- **Th3**. [128]

Ils synthétiseront, à leur tour, des profils de cytokines différents permettant de classer les réponses immunitaires de l'organisme. Ainsi, on distingue :

❖ **Le profil Th1 où réponse immune cellulaire** : [123][128]

Synthétise principalement :

- **IFN- γ** : stimule fortement la transformation des monocytes en macrophages (nécessaire à la destruction du micro-organisme) et la production d'anticorps de type IgG ;
- **IL-2** : stimule la prolifération des lymphocytes B, T cytolytique ;
- **TNF- β** .

La lignée TH1 joue donc un rôle central dans l'**immunité cellulaire** dont il existe deux grands types :

- Les réactions **cytotoxiques** ;
- La réaction d'**hypersensibilité retardée**.

❖ **Le profil Th2 où réponse immunitaire humorale** : [123][128]

Les lymphocytes T activés sécrètent différentes interleukines :

- **IL-6** : stimule la croissance des plasmocytes sécréteurs d'anticorps ;
- **IL-4** : stimule la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps de type IgE qui induisent la libération d'histamine par les mastocytes ;
- **IL-5** : stimule la croissance des éosinophiles ;
- **IL-10** : qui réprime la réponse des macrophages et a donc un effet inhibiteur sur la réaction inflammatoire.

Elle s'oriente donc vers la réaction de type allergique par la production d'anticorps **non toxiques pour les cellules** (comme les IgE) et la réaction d'inflammation vasculaire.

❖ **Le profil Th3** : [128]

Mal connu, synthétise essentiellement **TGF- β** et semble orienté vers un mécanisme de **tolérance** en stimulant la production d'**IgA**.

Si la lésion d'eczéma correspond à une réaction d'hypersensibilité retardée (profil Th1-réponse immune cellulaire), la présence d'un taux élevé d'IgE sérique expliquerait les troubles vasomoteurs et l'urticaire (par la voie de l'inflammation vasculaire-profil Th2) témoignant que le mécanisme immunopathologique de la DA correspondrait à un **équilibre entre les deux profils de réactions immunes**. [131][121] Elle ne peut donc pas être considérée comme une maladie allergique au sens habituellement réservé à cette appellation c'est-à-dire médiée par des IgE uniquement. [122][131]

V-2-2-3-Hyperactivité du système immunitaire sous l'action de facteurs environnementaux

Actuellement la dermatite atopique est considérée comme étant une réaction d'hypersensibilité retardée de contact à différents allergènes et dont les mécanismes sont similaires à ceux de l'eczéma de contact à savoir une phase de sensibilisation, une phase d'expression et une phase de régulation/tolérance. [122][131]

V-2-2-2-3-1-La phase de sensibilisation

Cette première phase de sensibilisation, évènement **précoce** et déterminant dans la pathogénèse de la DA intervient durant l'enfance et ne présente **jamais de reflets cliniques**.

❖ Une pénétration des allergènes facilitée

Ainsi, la fonction barrière de la peau d'un patient atopique est fortement altérée en raison des anomalies qu'elle présente et la **xérose** qui en découle déclenche un **prurit** augmentant la **pénétration des molécules** en contact direct avec la surface cutanée. [110]

C'est pourquoi, au cours de la DA, les divers antigènes/allergènes (acariens, pollen...) qui diffusent à travers la peau sont de **grosses protéines** de plusieurs centaines de milliers voir millions de Daltons classiquement incapables de passer les couches superficielles de l'épiderme. [110][131]

De plus, ces allergènes sont pourvus d'une **activité enzymatique protéasique**, une sérine protéase dont la cible moléculaire est l'occludine : une protéine transmembranaire des jonctions serrées assurant l'adhésion des cellules épithéliales [131]. Ils pourront ainsi pénétrer suffisamment l'épiderme pour être pris en charge par les cellules de Langherans et ainsi déclencher un processus de réponse immunitaire suffisant pour générer une sensibilisation lors des premiers contacts puis des lésions caractéristiques lors de contacts ultérieurs. [110]

Notons néanmoins que cette pénétration des allergènes ne se limite pas à la surface cutanée puisqu'elle peut se faire **à travers tout interface milieu externe/épithéliums de revêtement** [131] et, en particulier :

- Les muqueuses **respiratoires** (pneumallergènes) ; [131]
- Les muqueuses **digestives** (trophallergènes/allergènes alimentaires et pneumallergènes). [131]

Une fois pénétrées, les protéines allergéniques vont être prises en charge par les cellules dendritiques.

Ces interactions étant particulièrement importantes chez le nourrisson et jeune enfant probablement en raison de l'**immaturité** de leur **système immunitaire muqueux** : les premiers mois de vie sont cruciaux pour la mise en place des mécanismes normaux de tolérance aux antigènes de l'environnement.

❖ Prise en charge de l'allergène et maturation des CD [122][131][132]

De base, les CD sont fortement présentes sous formes immatures dans les tissus périphériques, caractérisées par un ensemble de molécules de surface et de propriétés fonctionnelles leur octroyant une forte capacité d'endocytose et de phagocytose nécessaire pour capter les antigènes mais les rendant inefficaces pour stimuler des lymphocytes T [132].

La rupture de la couche cornée associée à la **pénétration d'allergènes** doués de propriétés pro-inflammatoires induit un **stress physique** à l'origine de la production de **signaux inflammatoires** (TNF α , IL-1) et de signaux de danger [131][132] activant directement ou indirectement les CL dans l'épiderme et les CD du derme qui vont alors changer de taille par **allongement de leurs dendrites** et subir une **augmentation de l'expression du CMH** à leur surface les rendant particulièrement efficaces pour « ingérer » les antigènes : c'est un état de maturation intermédiaire. [132]

La pénétration des dendrites allongées des CL activées **à travers les jonctions serrées** permet alors la capture par **endocytose** ou **phagocytose** de l'allergène après qu'il soit reconnu grâce à un récepteur de l'immunité innée que les CL expriment à leur surface (tel que le TLR ou Toll Like Recepteur) provoquant alors une augmentation transitoire de leur activité phagocytaire. [132]

De plus, l'une des particularités des CD des épithéliums de revêtement des patients atopiques est l'existence, sur leur membrane, de récepteurs spécifiques pour les IgE qui facilitent l'endocytose de complexes antigène-anticorps. [131][132]

Après acquisition de l'antigène, les CD subissent un **processus de maturation** caractérisé par :

- Une **baisse** du niveau des molécules impliquées dans le processus de **phagocytose et d'endocytose** entraînant une perte de capacité ; [132]
- L'**augmentation** de la **capacité à présenter l'antigène** par augmentation de l'expression du CMH à la surface et des molécules de costimulation telles que CD80, CD86, CD40 (nécessaires à l'activation des lymphocytes T naïfs) et sécrétion de cytokines telles que IL-1, IL-6, IL-8, TNF α ; [131][132]
- L'**acquisition** de la **capacité migratoire** liée à la modification de l'expression en surface des récepteurs aux chimiokines et de certaines intégrines permettant alors la migration par chimiotactisme vers les organes lymphoïdes secondaires ; [131][132]
- Un **changement de morphologie** permettant la motilité de la cellule vers les organes lymphoïdes ainsi qu'une interaction accrue avec les lymphocytes. [132]

❖ Préparation et adressage de l'allergène

Au sein des CL, l'antigène est **dégradé** en **peptides** dans les compartiments cellulaires associés aux voies de biosynthèse des molécules du CMH de classe I et II afin de former un **complexe peptide/CMH** qui sera **exposé** à la surface de la cellule. [131]

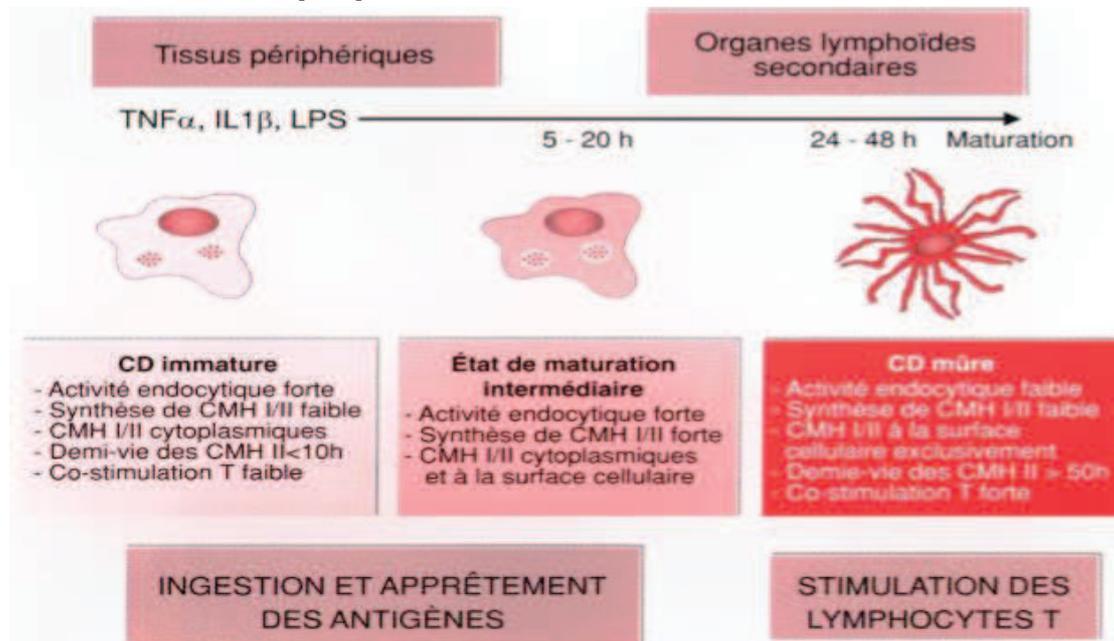


Figure 18 : Etats de maturation fonctionnels des cellules dendritiques [132]

❖ Activation des lymphocytes T et B [110][122][123][131][132]

La réponse immunitaire repose alors sur un phénomène moléculaire complexe basé sur la liaison entre les récepteurs des antigènes des lymphocytes T (TCR) et le complexe formé par les peptides antigéniques (engendrés par dégradation protéolytique) et les molécules du CMH. [132]

Les CD migrent donc vers les **ganglions lymphatiques** de drainage où elles présentent les complexes peptides allergéniques/CMH au niveau des récepteurs **TCR** des populations de lymphocytes **T CD8+** et **CD4+** doués de propriétés effectrice (Teff) ou régulatrice (Treg).

Les CMH de classe I présentent les peptides antigéniques aux lymphocytes cytotoxiques (CD8+) alors que ceux de classe II les présentent aux lymphocytes auxiliaires (CD4+). [132]

C'est au niveau des ganglions que va se jouer les conséquences de la présentation de l'antigène en fonction de l'**équilibre** entre l'activation de lymphocytes Trég et Teff.

Si les premiers sont correctement activés il n'y aura pas de sensibilisation effectrice, à contrario s'ils sont **altérés dans leur capacité suppressive** à un moment de la vie de l'enfant ou de l'adulte alors la **sensibilisation** aura lieu [122]. Dans ce cas, les lymphocytes T mémoire et effecteurs quittent alors les ganglions pour atteindre la circulation générale et enfin les tissus cutanéomuqueux.

Leur **migration préférentielle** dans les tissus cutanés serait due à l'expression de marqueurs de domiciliation cutanée à leur surface : les molécules **CLA** (Cutaneous Lymphocyte Antigen) autorisant une interaction avec des sélectines des veinules post-capillaires dermiques [131] leur permettant alors d'être directement recrutés au niveau du derme lors d'un contact ultérieur avec l'allergène [122].

De plus, nous avons souligné la présence de récepteurs spécifiques pour les IgE sur les membranes des CD chez le patient atopique et il semblerait que, lorsque le complexe **IgE-Antigène** est internalisé par les CD, les peptides qui en dérivent sont présentés par les CMH de manière extrêmement efficace puisque cela permet l'activation de lymphocytes T cytotoxiques à des doses 10000 fois inférieures à celles nécessaires lorsque ce même antigène n'est pas annexé à un anticorps. [132]

A noter que le complexe peptide/CMH sera également **présenté** à des **lymphocytes B** qui, différenciés en plasmocytes, synthétiseront des **IgE spécifiques** de l'antigène qui viendront se fixer sur :

- Les **CL** exprimant un récepteur de forte affinité ;
- Les récepteurs à la surface des **mastocytes** présents dans la peau et les muqueuses.

L'expression des IgE n'est pas un phénomène stable mais varie considérablement en fonction de l'environnement cellulaire puisqu'elle est faible en peau non lésionnelle et évoluera considérablement en peau inflammatoire.

Ainsi, la sensibilisation est un phénomène qui pourra mettre **plusieurs mois à quelques années** pour aboutir à la formation de lymphocytes T **spécifiques** d'allergènes se retrouvant au niveau cutané.

V-2-2-2-3-2-La phase d'expression : le développement des lésions

Une fois un **individu sensibilisé** par voie cutanée ou muqueuse à un allergène spécifique chaque **contact ultérieur** avec celui-ci sera à même de déclencher une **phase d'expression**. [122]

En effet, l'allergène qui pénétrera dans l'épiderme sera rapidement :

- **Pris en charge** par les CD possédant des **IgE spécifiques fixés** à leurs récepteurs de surface. Ceci aura alors pour conséquence l'**internalisation** de l'allergène ainsi que son apprêtement qui, lui, aboutira à l'expression de **peptides allergéniques** dans les niches présentatrices des molécules du CMH ; [131]
- Fixé sur les **IgE** à la surface des **mastocytes**, **provoquant leur dégranulation et la libération d'histamine**, en partie responsable du prurit.

L'**activation** des CL aboutira à leur **migration** et à la **production** de **cytokines inflammatoires** telles que IL-1, IL-6, IL-8 ou le TNF α . [131][132]

Cette migration les emmènera dans le derme où elles seront maintenant capables de présenter les complexes peptides/CMH aux **lymphocytes T spécifiques** qui s'y trouvent.

La nature des LT à l'origine des lésions est encore mal connue mais il s'emblerait qu'il s'agisse essentiellement de Th2 qui produiront **de nombreuses cytokines** aux fonctions bien différentes mais complémentaires dans la genèse de la DA [131] :

- **IL-4**, facteur principal de la commutation isotypique IgG vers IgE, il entretiendra donc la synthèse d'IgE ; [131]
- **IL-5** responsable de l'infiltration des lésions par des éosinophiles qui jouent un rôle important dans la **mise en place** et la **chronicité** de l'eczéma ; [131]
- **IL-31** responsable du **prurit** et de l'inflammation ; [123]
- **IL-10** diminuant l'expression des **peptides anti-microbiens** ; [123]
- **IL-13** diminuant l'expression des **protéines de barrière** telles que la loricrine et l'involucrine. [123]

L'IL-13, l'IL-4 et IL-31 sont des médiateurs essentiels de l'inflammation retrouvés dans les lésions de DA et, plus leur expression est élevée, plus les lésions sont graves. [123]

Il semblerait également que si 24 heures après le contact avec l'allergène les LT CD4+ recrutés sont de type 2, dès 48 heures les LT CD4+ Th1 infiltreront la peau, produisant des cytokines de type 1 (IFN- γ , IL-2 entraînant le recrutement des LT cytotoxiques). [131]

Les travaux montrent que les LT CD8+ jouent un rôle primordial dans la survenue des lésions en induisant l'apoptose des kératinocytes et le recrutement des LT CD4+ Th1 et Th2. [122][131]

Cette activation des lymphocytes T sera suivie de l'activation d'autres types cellulaires dont les **kératinocytes** et les cellules **endothéliales** entraînant alors la production d'autres cytokines inflammatoires et chimiokines permettant le recrutement des cellules inflammatoires (mastocytes, macrophages...) du sang vers la peau. [131]

Les kératinocytes sont les cibles principales de la réaction inflammatoire avec **induction** massive et précoce d'**apoptose** aboutissant à leur séparation et à l'apparition de la **spongiose** caractéristique. [131]

V-2-2-2-3-3-Régulation de l'inflammation cutanée

La présence de phases de poussées entrecoupées de phases de rémissions chez les patients suggère l'existence de **mécanismes de régulation** dont le fonctionnement demeure encore mal connu. [131]

Des arguments suggèrent que la résolution de la dermatite atopique passerait par l'activation de lymphocytes T régulateurs de type 1 producteurs de cytokines immunomodulatrices ayant une action inhibitrice sur l'activation des lymphocytes effecteurs de type 2 intervenant alors pour établir une situation de tolérance de l'organisme et ainsi réduire les dommages sur les tissus. [131]

Une autre hypothèse met en jeu l'intervention d'une sous-population de lymphocytes T régulateurs (CD4+CD25+) exerçant une activité suppressive par action directe sur les cellules effectrices qu'ils vont détruire ou par la production de peptides anti-inflammatoires [122].

Dans la DA, le nombre de LT régulateurs circulant ne semble pas diminué mais il est considérablement déficitaire au niveau lésionnel, expliquant, en partie, la pérennité des lésions. [131]

V-3-Manifestations cliniques, aspect et topographie

Le diagnostic clinique repose sur un **interrogatoire** et une **observation clinique** des lésions dont la distribution sur le corps se **modifie avec l'âge**, en particulier une fois passé les deux ans.

V-3-1- Chez le nourrisson et jeune enfant de moins de deux ans

Apparaissant souvent avant l'âge de un an et généralement vers trois mois [109], la DA se manifeste à cet âge par des **signes indirects de prurit** et des **lésions d'eczéma** alternant phases de poussées et de rémissions.

❖ **Le prurit** [109]

Élément clé de la DA, le prurit se manifeste chez les plus jeunes par des **troubles du sommeil**, le grattage manuel n'étant pas évident il est remplacé par des mouvements équivalents dès le deuxième mois :

- **Frottement** des **joues** contre les draps ou les vêtements ;
- **Agitation** des membres et du tronc au déshabillage.

❖ **Aspect et topographie des lésions**

Si leur aspect diffère selon la gravité et le moment d'examen, il demeure vrai qu'il s'agit d'un **eczéma exsudatif** marqué par des lésions **érythémato-vésiculeuses** parfois **œdémateuses** à bords mal délimités.

En **phase de poussée aiguë**, l'érythème initial laisse place à une phase œdémateuse marquée par des microvésicules macroscopiquement invisibles mais qui, en se rompant, deviendront **suintantes** et souvent impétiginisées.

L'état général est parfaitement conservé, on observera ni fièvre ni trouble digestif. [109]

Figure 19 : Aspect de l'érythème initial chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans

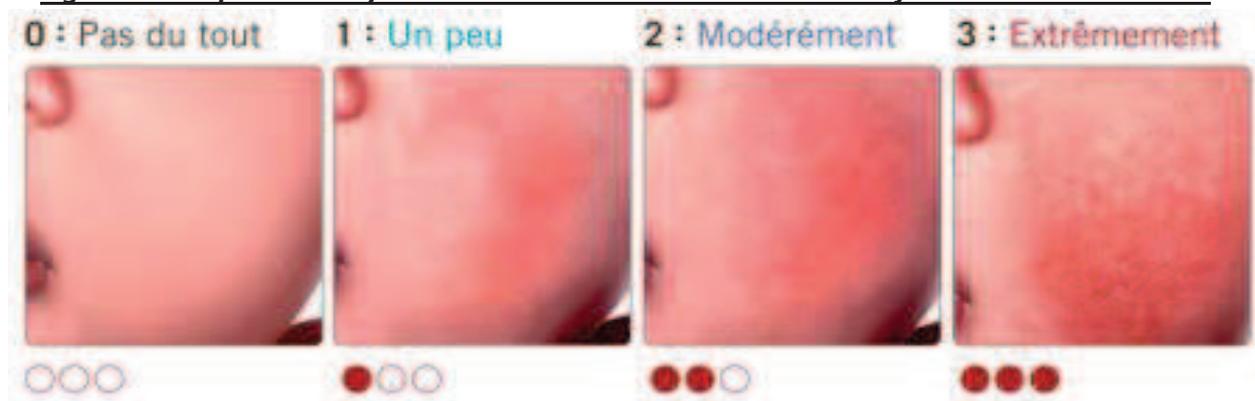


Figure 20 : Aspect des suintements vésiculaires chez les nourrissons et enfant de moins de 2 ans



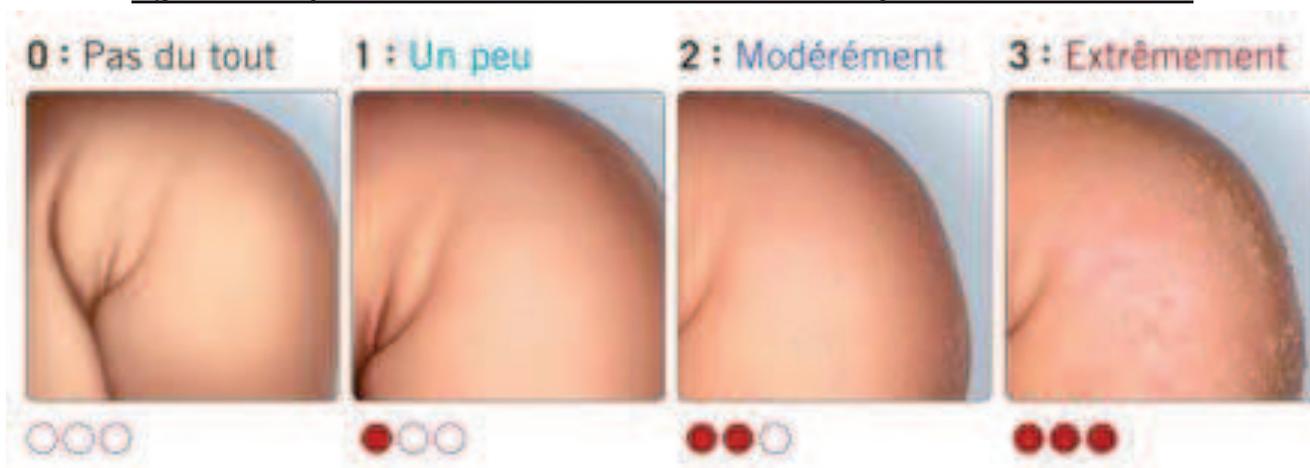
C'est à ce moment qu'apparaîtra le prurit intense dû à la desquamation et dont les **excoriations** feront office de témoins objectifs. La fin de la poussée sera marquée par la formation de **croûtes** qui s'élimineront sans séquelle en l'absence de complications infectieuses. [139]

Figure 21 : Aspect des excoriations chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans



Au commencement, la **xérose** cutanée n'est pas évidente, c'est au cours de la deuxième année que la peau présentera une sécheresse constante. [111]

Figure 22 : Aspect de la xérose chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans



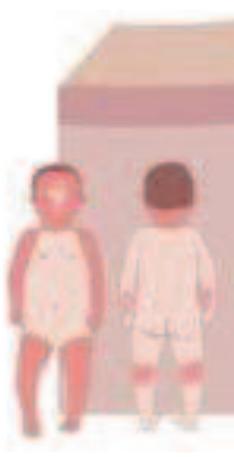
A noter que dans les formes mineures, les lésions sont peu inflammatoires et se caractérisent par une rugosité palpable au niveau des convexités. [109][120][139]

En phase de rémission : la chronicité des poussées, la persistance des lésions et la permanence du prurit donneront naissance à une **rugosité** des convexités ainsi qu'un épaissement de l'épiderme qualifié de **lichénification**. [111][117]

Figure 23 : Aspect de la lichénification chez les nourrissons et enfants de moins de 2 ans



Pour ce qui est de leur localisation, les lésions se concentrent :



- De façon **symétrique** au niveau des zones convexes des membres (jambes, bras) et du **visage** (cuir chevelu, joues, front, menton) avec un respect assez net de la région médio-faciale (en particulier du nez) ; [109][111]
- Sur le tronc, les lésions s'arrêtent aux zones protégées par les couches ; [109][111]
- Une **atteinte des plis** est parfois observée à cet âge (pli antérieur du cou, plis poplités, plis des poignets et de la face dorsale de la main) ; [109][111]
- Les régions **périnéo-fessières** sont également vulnérables avec, néanmoins, un respect de la zone du siège ; [109][111]
- Certains enfants présenteront une **primo-atteinte séborrhéique** du cuir chevelu avec des squames jaunâtres grasses et épaisses évoquant une dermite séborrhéique ou un psoriasis. [109][133]

L'évolution est alors souvent spontanément favorable mais la résurgence ou la persistance chez l'adolescent et l'adulte est possible.

V-3-2-Chez l'enfant de plus de deux ans

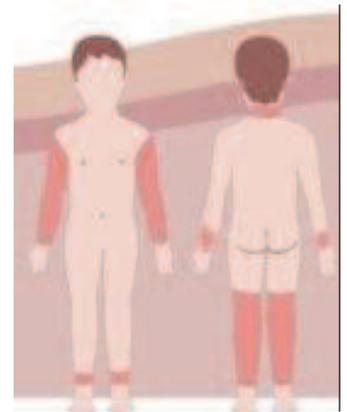
Dans de nombreux cas, la **symptomatologie s'atténue spontanément** après l'âge de 3-4 ans malgré la persistance d'une xérose cutanée et la possible apparition de manifestations respiratoires de l'atopie.

Quand ce n'est pas le cas, la DA pourra être **contigüe** à l'atteinte au cours du plus jeune âge, ou encore n'apparaître initialement que plus tard et, le plus souvent entre 4 et 10 ans.

Les lésions seront alors localisées aux :

- **Plis des flexions** avec une affinité au niveau des plis du coude et creux poplités mais elles peuvent également apparaître aux plis sous fessier, pli du cou... [111]
- Sur des zones « **bastions** » : mains, poignets, mamelons, chevilles fissures sous-auriculaires où le grattage favorisera l'apparition de lichénification et d'excoriations. [111]

Elles subsisteront alors de façon **chroniques** parfois isolées avec des poussées saisonnières en particulier en automne et en hiver [109], mais il apparaîtra surtout une **lichénification** prédominante sur l'œdème et l'érythème. [120] [111]



La **xérose** cutanée, alors nettement plus **marquée** que chez le nourrisson, sera constante en été mais s'intensifiera en hiver et demandera donc des soins redoublés. [110][111][131]

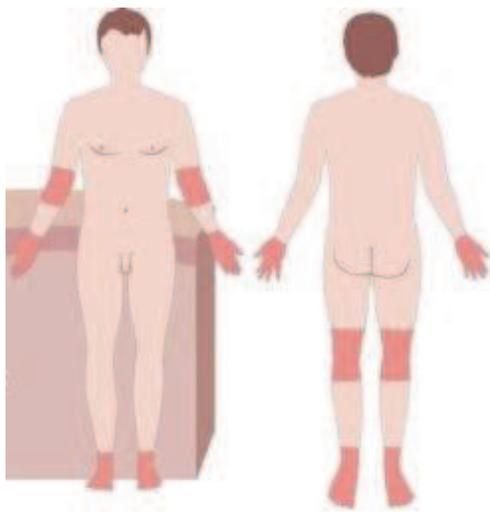
Les mains sont **sèches**, crevassées et une dyshidrose peut parfois constituer une manifestation de l'atopie. Cependant, la distinction entre dyshidrose et eczéma dyshidrosique est sujette à controverse. [133]

Le **prurit** est alors très **marqué** et son intensité est souvent associée à une anxiété et une irritabilité.

On notera également l'existence de quelques **signes mineurs** constituant de bons **marqueurs** de la DA :

- Les **signes de Dennie-Morgan** : pigmentation infra-orbitaire et épaissement des plis sous palpébraux avec aspect de doublement sont plus fréquents une fois passé les 2 ans ; [111] [139]
- Des **intertrigos rétro-** et **sous-auriculaires** avec une fissuration suintante, surinfectée et douloureuse ; [111] [136]
- Des **eczématides** ou darts **achromiantes** (pityriasis alba) sur le visage (mais aussi parfois de façon plus diffuse, siégeant là où la DA est la plus active). Ce sont des plaques arrondies dépigmentées, finement squameuses, à peine rosées qui régresseront spontanément. Elles sont fréquentes mais peu spécifiques ; [109][133][139]
- Sur les pieds de l'enfant, on retrouve fréquemment un aspect de pulpites sèche et fissurée ; [139]
- La **chéilite** touchant la lèvre supérieure et la perlèche sont souvent associées. [136]

V-3-3-Chez l'adolescent et l'adulte



A l'adolescence, les conflits psychoaffectifs et le stress sont souvent l'occasion d'une période de **recrudescence** des lésions. [111]

Un début de DA tardif est rare et doit faire effectuer des examens complémentaires pour éliminer une autre dermatose prurigineuse. Les antécédents familiaux d'atopie aideront à la recherche diagnostique. [111]

La DA gardera, en général, le **même aspect que chez l'enfant de plus de 2 ans**. Les plages sont limitées, localisées aux plis des grandes articulations, lichénifiées et associées à des lésions d'eczéma nummulaire du tronc et un prurigo prédominant aux membres. [133] Rarement, on observera une atteinte érythémateuse sévère du visage et du cou : « head and neck dermatitis ». [109][111]

V-4-Diagnostic

V-4-1-L'interrogatoire

Le principal argument diagnostique est la présence d'antécédents familiaux. [109] Chez le grand enfant, il existe parfois des antécédents personnels d'allergies alimentaires, d'asthme ou de rhino-conjonctivite allergique. [109]

V-4-2-Le diagnostic clinique

En pratique courante, le diagnostic est **essentiellement clinique**, sans besoin d'examens complémentaires, sur la base du prurit, de l'aspect et de la topographie des lésions ainsi que de la notion de chronicité. [136]

Toutefois, des critères précis sont difficiles à déterminer en raison du caractère « fugace » des symptômes, du polymorphisme des lésions en fonction du moment de l'examen et de l'absence de tests spécifiques. [135] C'est pourquoi, afin d'harmoniser les diagnostics des **groupes de travail ont défini des critères diagnostics de la DA**.

Ainsi, dans les années 80 *Hanifin* et *Rajka* proposent un recours à certains critères afin de valider le diagnostic [108] mais l'utilisation comporte plusieurs limites pour être portée à grande échelle (sensibilité et spécificité variables selon les ethnies ou l'âge des patients, définition peu claire...).

C'est le groupe britannique « *United Kingdom Party's for diagnostic criteria for Atopic Dermatitis* » dirigé par *Williams* qui, en 1994, va revoir et simplifier ces critères pour aboutir à une utilisation internationale trans-ethnique. [137]

Tableau 18 : Critères de diagnostic de la DA

Critère obligatoire : dermatose prurigineuse, associée à 3 ou plus des critères suivants :
▪ Antécédent personnel de dermatite des plis de flexion (fosses antécubitales, creux poplités, faces antérieures des chevilles, cou) et/ou des joues chez les enfants de moins de 10 ans ;
▪ Antécédent personnel d' asthme ou de rhinite allergique ou antécédent de maladie atopique (asthme, dermatite atopique, rhume des foins) chez un parent au premier degré chez un enfant de moins de 4 ans ;
▪ Antécédent de xérose généralisée au cours de la dernière année ;
▪ Eczéma des grands plis ou des joues, du front et des convexités des membres chez les enfants en dessous de 4 ans ;
▪ Début des signes cutanés avant l'âge de 2 ans (utilisable uniquement chez les plus de 4 ans).

D'après Williams, et al. Br J Dermatol. 1994 ; vol 131 : pp406-16

Ces critères, moins précis que ceux de *Hanifin* et *Rajka*, sont plus adaptés à grande échelle mais ils correspondent, avant tout, à des symptômes basés sur un interrogatoire, et non à un examen physique et le fait qu'ils restituent l'histoire de la maladie rapportée par les proches constitue l'une de leur limite.

V-4-3-Les examens complémentaires

Dans la majorité des cas, antécédents et signes cliniques suffisent mais le rôle possible des allergènes dans le déclenchement des poussées de DA peut parfois rendre nécessaire le recours à d'autres tests :

- **Pricks-tests cutanés**, sans véritable seuil de positivité déterminé, les allergènes testés sont orientés en fonction de l'âge, de l'environnement et du régime de l'enfant. Ils sont, le plus souvent, suffisant pour assurer la sensibilisation à un allergène ; [117]
- **Le dosage des IgE sériques spécifiques** [130], la quantité d'IgE étant proportionnelle à la gravité de la dermatose [139] ;
- Les **test épicutanés** (patch-tests), réalisés sur la base de la batterie standard européenne ; [117]
- Le **régime d'éviction alimentaire**, sur la base d'un bilan allergologique préalable ; [117]
- Le **test de provocation orale**, ayant pour objectif de prouver une allergie alimentaire mais devant se réaliser, en pratique, dans une structure capable de gérer une réaction anaphylactique. [117]

La conférence de consensus dirigée par la Société Française de Dermatologie (SFD) estime que ces tests doivent être réservés à 3 situations [117] :

- La **DA grave**, définie comme un échec aux traitements adaptés bien conduits (*voir V-8-1*) ;
- L'enfant ayant une **DA** et une **stagnation** ou coupure de la **courbe staturo-pondérale** ;
- L'enfant ayant une DA avec une **manifestation associée** :

Manifestations associées	Signes d'appels	Tests allergologiques réalisables
Allergie alimentaire associée	<ul style="list-style-type: none"> • Irritation après ingestion ou contact d'un aliment • DA sévère résistante aux traitements • Stagnation ou coupure de la courbe de poids, retard de croissance 	<ul style="list-style-type: none"> • Prick-tests cutanés • Dosage des IgE sériques spécifiques • Eviction des allergènes alimentaires
Allergie respiratoire associée	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme • Rhinite • Conjonctivite 	
Eczéma de contact	<ul style="list-style-type: none"> • Eczéma de zones inhabituelles (paumes des mains, plantes des pieds, siège...) • Contact récent avec un topique (jouet, peluche...) • Lorsque la DA ne répond pas aux traitements 	<ul style="list-style-type: none"> • Tests épicutanés (patch-tests, photo-patch-tests) ; • Eviction de l'allergène suspecté après réalisation d'un bilan allergologique

Tableau 19 : Principaux signes d'appel des manifestations associées à la DA et tests allergologiques réalisables [109][117][133]

L'objectif de ces tests étant de déterminer des facteurs pronostics afin de recommander la mise en place de mesures de **prévention** sur le long terme. [117]

Cependant, si un test positif montre bien qu'il existe une sensibilisation à un allergène il ne démontre en rien son rôle dans le déclenchement ou l'entretien des symptômes, il ne s'agit là que d'un outil diagnostic de l'atopie et, quel que soit les résultats, ces tests doivent être confrontés à l'histoire clinique.

V-4-4-diagnostic différentiel

Un examen physique complet et un interrogatoire approfondi sont impératifs pour ne pas porter par excès un diagnostic de DA devant toute lésion eczématiforme. La notion de **chronicité**, d'évolution par **poussée** est importante mais les formes débutantes sont toujours d'interprétation difficile. [111][139]

En cas de doute, une biopsie est possible mais, en pratique, jamais réalisée. [109]

V-4-4-1-La gale [139]

Elle doit, par principe, être évoquée devant un prurit généralisé important insomniant. La distinction se fera sur l'apparition, la topographie, et l'aspect des lésions ainsi que sur le contexte familial. Le diagnostic est important car un traitement par dermocorticoïdes pourrait conduire à une forme croûteuse hyper-kératosique.

V-4-4-2-L'eczéma de contact [109][139][140] (*Voir VI*)

Présentant le même type de lésion que la DA, l'eczéma de contact est une sensibilisation vis-à-vis d'un allergène de la peau pouvant se voir à tout âge et exister en dehors de tout terrain atopique.

Il peut parfois compliquer une DA et devra, dans ce cas, être évoqué quand **aucune réponse aux traitements** ne sera observée et/ou, au contraire, si la dermatose s'aggrave sous leurs effets. [109]

On le distingue généralement par sa **localisation inhabituelle** pour une DA et le fait que les zones atteintes soient bien **délimitées**, corrélées aux zones de contact avec l'allergène. [117][139]

Un interrogatoire dans ce sens sera impératif et des test cutanés seront utiles en cas de doutes. [139]

V-4-4-3-Psoriasis du nourrisson [139]

Mime les symptômes d'une DA mais la localisation diffère puisque les lésions seront généralement à distance du visage : coude, genoux, nombril... Le psoriasis et la DA semblent concomitant chez 16% des patients.

V-4-4-4-Dermite séborrhéique [133][136][139]

Elle présente des lésions érythémato-squameuses ou croûteuses sur le cuir chevelu similaires à certaines formes débutantes de DA. Dans ce cas, le temps permettra de rectifier le diagnostic puisque les lésions évolueront au cours des premières semaines pour prendre un aspect plus « classique ». Cependant, chez 25% des enfants, la dermite séborrhéique peut se poursuivre d'une DA [136].

V-4-4-5-Déficits immunitaires [139]

Lorsqu'il y a présence de points d'appels supplémentaires : infection récidivante et/ou profonde (bactérienne, virale ou mycosique), purpura, fièvre inexpliquée, anomalies de croissance (retard staturopondéral...), des examens complémentaires **immunologiques** seront requis à la recherche de très rares **syndromes génétiques** impliquant des déficits immunitaires :

- Syndrome de Chediak-Higashi ;
- Syndrome de Buckley.

Ces derniers s'accompagnent de dermatoses eczématiformes proches de la DA mais d'expression souvent sévère et résistante aux thérapeutiques habituelles.

V-5-Scores de gravité et échelles de qualité de vie

Plusieurs situations peuvent être appréciées comme sévères : les poussées majeures caractérisées par un érythème quasi-généralisé, un prurit intense insomniant... Et peuvent donc s'avérer angoissantes et plus à même d'entraîner des complications. Ainsi, pour établir une évaluation de gravité, on utilise l'érythème, l'œdème, les excoriations témoignant du prurit, le suintement associé aux croûtes qui, lui, rend compte de l'importance de la poussée vésiculeuse...[111]

Cependant, tous ces paramètres sont difficiles à apprécier et c'est pourquoi on utilise les scores de gravité permettant alors d'évaluer l'état du patient et de quantifier l'efficacité du traitement. Pas moins de 28 scores mesurant la sévérité de la maladie ont été établis sans qu'il n'y est, à l'heure actuelle, de gold standard recommandé. Parmi les scores validés : le **SCORAD** (*Severity Scoring Of Atopic Dermatitis*), l'**EASI** (*Eczema Area and Severity Index*), le **SASSAD** (*Six Area, Six Signs Atopic Dermatitis*) et l'**IGA** (*Investigator's Global Assessment*), [142] chacun attribuant une plus ou moins grande importance à certains paramètres.

Le score le plus utilisé, car remplissant les meilleurs critères de qualité, est le SCORAD. [112][141]

V-5-1-Le SCORAD (Annexe n°1)

Créé en 1993 par l'European Task Force on Atopic Dermatitis [112], elle permet de quantifier l'intensité de la DA. Il s'agit d'un score composite résultant de 3 notations :

- La **surface** cutanée **atteinte** par l'eczéma comptant pour **20%** du score ; [141][112]
- L'**intensité** de six paramètres notés de 0 à 3 : l'érythème, l'œdème/papule, le suintement/croûte, la lichénification, les excoriations, la xérose en peau non inflammatoire. Ces signes sont pris sur une partie de peau représentative de la gravité moyenne de la DA et avec au moins une « cible » sur une zone particulièrement touchée. Il compte pour **60%** du score; [141][112]
- Les **caractéristiques** cliniques **subjectives** estimées par le patient, qui évaluent sur une échelle analogique de 0 à 10 l'intensité du prurit et les perturbations du sommeil durant les trois jours précédents. Ce critère comptant pour les **20%** restant du score. [141][112]

Le SCORAD est alors calculé d'après la formule suivante : $A/5 + 7B/2 + C$. [112]

SCORAD	Inférieur à 15	Entre 15 et 40	Supérieur à 40
Sévérité de la DA	Modérée	Moyenne	Sévère

Tableau 20 : Sévérité de la dermatite atopique en fonction du score SCORAD [112]

Ainsi, le SCORAD permet de **chiffrer l'état cutané** du patient à un moment donné, de **définir un objectif de traitement** et offre un **point de comparaison** d'une consultation à une autre mais ne prend pas en compte la sévérité globale de la maladie ni le profil évolutif du patient. [117]

L'une de ses forces est donc la **reproductibilité** puisque le **SCORAD** existe sous forme de fiche à remplir directement par le médecin à chaque consultation (*Annexe 1*) [117]. Initialement utilisé dans les essais cliniques il n'est pas systématique dans la pratique quotidienne en raison de l'entraînement et du temps qu'il peut nécessiter en dépit de son efficacité véritable dans le suivi des patients et l'évaluation des traitements.

Il existe également le **PO-SCORAD** (Patient-Oriented SCORAD), hautement corrélé au SCORAD, il s'agit d'un système **d'auto-évaluation** par le patient permettant ainsi de mieux investir les premiers concernés dans la prise en charge de leur maladie chronique et donc d'améliorer l'observance. [143]

V-5-2-Echelle de qualité de vie

Bien qu'il s'agisse d'un concept subjectif, l'OMS a défini la qualité de vie en 1993 comme étant « la perception d'un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes ». [144]

L'évaluation est censée prendre en compte les aspects psychologiques, physiques, relationnels, symptomatiques et ceux liés à l'image de soi [144]. Les échelles de qualité de vie ont alors pour but de donner une vision qualitative de l'évaluation de la maladie en quantifiant cette perception, permettant ainsi d'appréhender le retentissement de la pathologie au cours du temps et donc, de mesurer l'impact d'une thérapeutique [144]. Cependant, ces échelles, développées en Angleterre et traduite en Français, n'ont pas fait l'objet d'une validation transculturelle [117] et si ces scores sont utiles pour les études prospectives ils sont, en pratique de soins, peu utilisés [117]. On distingue :

- L'**EDI** : Eczema Disability Index ;
- Le **DFI** : Dermatitis Family impact ;
- L'**IDQL** : Infant's Dermatitis Quality of Life index ;
- Le **CDLQI** : Children's Dermatology Life Quality Index.

V-6-Evolution de la dermatite atopique

V-6-1-Evolution globale

❖ Evolution générale

Chez le nourrisson, les formes étendues sont les plus fréquentes mais les **rémissions** prolongées sont **spontanées** sans pouvoir nécessairement parler de guérison. Une rémission à long terme sans traitement peut-être éventuellement assimilée à une guérison s'il n'y a plus de lésion.

Les études montrent que, pour une DA débutée avant 1 an, il y a 60% de chance pour que la pathologie se limite à des manifestations infracliniques ou cliniquement insignifiantes à l'âge de 5 ans [115][139], mais pour les 40% restant elle marque le début de la « marche atopique » [115].

❖ Entrée dans la marche atopique

Les formes persistantes pendant l'enfance sont plus localisées et si la résurgence chez l'adolescent et l'adulte n'est pas à exclure elle reste marginale (15% après la puberté). [139]

L'apparition d'autres formes liées à l'atopie est possible, en particulier sur le versant respiratoire avec apparition d'un **asthme** vers 2-3 ans touchant 30% des enfants atteints de DA [109], surtout si la DA débute avant 2 ans [116]. Ce risque étant augmenté avec le tabagisme maternel [116]. L'asthme patent ou les équivalents asthmatiques sous forme de toux sèche nocturne, sifflement expiratoire au froid, à l'effort, au rire ou lors d'épisodes infectieux vont rapidement devenir plus gênant que la DA. [139]

Cette entrée dans la marche atopique peut également se faire sur le versant de l'allergie alimentaire en particulier chez le nourrisson [109].

V-6-2-Complications

V-6-2-1-Surinfections bactériennes ou virales

La surinfections bactérienne ou virale est la complication la plus commune dans toutes les périodes d'activité de la maladie. [139]

En effet, il existe, chez le patient atopique, un défaut de synthèse par les keratinocytes épidermiques de peptides antimicrobiens : **β-défensines** et **cathélicidines**. Le premier ayant une forte efficacité anti-staphylococcique et le second une activité antivirale contre l'*Herpes Virus*. [121][139]. C'est pourquoi les infections les plus courantes sont [121][139] :

- Celles à staphylocoque dont la multiplication va être facilitée par le suintement et la macération ;
- Celle à herpes virus, parfois responsable de poussées dramatiques.

❖ La surinfection bactérienne

Le *S.aureus* colonise aussi bien la peau saine que la peau lésée d'un enfant atopique et c'est pourquoi un prélèvement bactériologique isolant un staphylocoque doré n'aura aucune valeur diagnostique [109]. Il faudra donc différencier un portage sain d'un portage pathologique.

La surinfection est difficile à évaluer dans les formes aiguës exsudatives [109] mais devra être évoquée devant [117][139] :

- Toute **aggravation brutale** des lésions ;
- La présence de lésions vésiculo-**bulleuses** inhabituelles ;
- L'apparition de **signes généraux** ;
- **L'aggravation du prurit** ;
- La **majoration du suintement**.

❖ La surinfection virale à HSV-1

L'herpès (essentiellement HSV-1) [139] peut venir compliquer une DA et prendre un aspect extensif dont la forme la plus grave, responsable de poussées dramatiques, est la **pustulose disséminée de Kaposi-Juliusberg** [109].

La surinfection herpétique devra être évoquée devant une modification rapide de l'aspect des lésions prenant la forme de vésiculo-pustules ombiliquées (varioliformes) [109][137][139] et nécessitera une hospitalisation rapide afin de [109] :

- Démarrer un traitement antiviral ;
- Rechercher une atteinte oculaire, pulmonaire ou neurologique témoignant d'une forme grave.

L'association avec une fièvre et une altération de l'état général évoquera un tableau de pustulose disséminée. [117][109]

Cette complication justifie de mettre systématiquement en évidence, par l'interrogatoire, l'existence ou non d'herpès récurrent dans la famille ou l'entourage des enfants atteints de DA et de prévenir quant aux risques d'une telle surinfection en incitant à éviter tout contact avec une proche atteint d'herpès en phase de poussée. [109]

❖ Les autres surinfections et infections concomitantes [139]

Chez l'enfant atteint de DA :

- Le **molluscum contagiosum** est fréquemment disséminé avec une prépondérance au niveau des lésions, signe d'une auto-inoculation par grattage ;
- Les **verrues** vulgaires ne semblent pas plus fréquentes ;
- Les **atteintes fongiques** sont rarement impliquées dans les surinfections cutanées (il a été signalé, à titre exceptionnel, des dermatophyties rebelles chez l'adulte atopique) ;
- Contrairement à certaines idées reçues, la varicelle n'a pas de gravité particulière.

V-6-2-2-Retard de croissance

Il est observé de manière exceptionnelle dans les formes les plus graves de DA [117] et se corrigera de façon spectaculaire dès lors que la maladie sera traitée efficacement si il n'a pas été fait état d'une autre étiologie [139].

Son existence fera rechercher une éventuelle allergie alimentaire [109].

Ainsi, si un enfant présente des poussées importantes et successives, il faudra penser à surveiller sa courbe de croissance sans oublier d'exclure d'autres causes habituelles de retard staturo-pondéral (déficit en hormone de croissance, retard de croissance intra-utérin...). [139]

V-6-2-3-Complications ophtalmologiques

Elles sont rares et ne nécessitent donc pas de recherche systématique. Elles se caractérisent par des cataractes et kératoconjunctivites. [109]

V-6-2-4-Eczéma de contact

En phase de poussée, le risque de sensibilisation est faible, même vis-à-vis des allergènes puissants, mais un eczéma de contact peut survenir secondairement à la DA lors des phases de rémission [139]. On estime la prévalence de l'eczéma de contact au cours de la DA comme étant aux alentours de 40% [140], s'accompagnant parfois de réactions générales sévères et pouvant être à l'origine d'une exacerbation de la maladie. Il est donc nécessaire d'évoquer cette hypothèse devant :

- Tout patient répondant mal aux traitements habituels bien conduits ; [109][139]
- Une localisation inhabituelle. [117]

De plus, au vu de l'importance des soins locaux dans la pathologie, il y a un risque important de sensibilisation au long cours vis-à-vis des traitements (dermocorticoïdes, émoullissants ou topiques contenant des conservateurs à fort pouvoir allergène) [139][109]. Il conviendra alors d'effectuer des tests épicutanés ciblés contre les topiques couramment employés par le patient. [139]

L'éviction de l'agent suspecté sera alors marquée par une amélioration considérable des symptômes.

En outre, il sera indispensable d'adopter une **attitude préventive** vis-à-vis de l'utilisation des topiques potentiellement à risques (conservateurs, parfums, néomycine...), de certains métaux présents dans les bijoux (nickel en particulier) mais aussi en évitant le contact avec le latex... [139]

V-7-Prise en charge

La dermatite atopique est une pathologie symptomatique, non curable, variable en fonction du stade de l'évolution. Son caractère multifactoriel associant un terrain génétiquement prédisposant et l'incidence de multiples facteurs environnementaux jouant sur la chronicité des symptômes en font un problème émergent de santé publique.

La prise en charge doit donc être globale afin d'améliorer l'état cutané et, par la même, la qualité de vie du patient mais aussi prévenir les complications. Il s'agit donc d'une approche transdisciplinaire faisant intervenir pédiatre, allergologue, dermatologue, médecin traitant et pharmacien, tous ayant pour objectif : le traitement des poussées, résumé en une réduction du prurit et de l'inflammation, et la prévention des récurrences par une prise en charge au long cours optimale. On distinguera donc les **mesures de prévention** et les **traitements** utilisés lors des **poussées** de ceux utilisés en **dehors**.

Dans le but d'harmoniser les pratiques, une **conférence de consensus** s'est tenue en France en 2004 sur le thème de *la prise en charge de la dermatite atopique chez l'enfant* sous l'égide de la Société Française de Dermatologie et à l'issue de laquelle une revue de la littérature concernant la population pédiatrique a été réalisée. [117][145] Elaborée sur les bases méthodologiques d'analyse et de synthèse de la littérature publiée sur le sujet et recommandée par l'ANAES, la conférence de consensus a abouti à la **synthèse** et la **hiérarchisation** des données multiples afin de formuler des **recommandations** sur la base d'un **accord** entre les 6 bibliographes, les 8 membres du comité d'organisation, les 14 experts et 13 membres du jury représentant l'ensemble des spécialités concernées par la DA (pédiatres, immunologues, médecins généralistes et allergologues). [117]

Elle offre alors aux soignants ainsi qu'aux patients une **analyse critique** des pratiques de prise en charge de l'enfant atopique puisque, en pratique, on remarque que les traitements locaux font l'objet d'une grande diversité de modalités thérapeutiques. [117]

V-7-1- Les traitements d'attaque en phase de poussée

V-7-1-1-Les dermocorticoïdes

Très utilisés en règle générale dans la thérapeutique dermatologique depuis leur découverte dans les années 1950, les DC demeurent le traitement de référence dans la régulation de l'inflammation cutanée et constitue la pierre angulaire de la prise en charge de la DA. [145]

Cependant, leur pénétration et leur activité les rends responsables d'effets indésirables à l'origine d'une **corticophobie** non justifiée. C'est pourquoi leur utilisation doit être soumise à la connaissance de leurs indications, contre-indications, des critères de choix de la molécule et de la forme galénique ainsi que des règles d'application.

V-7-1-1-1-Mode d'action et propriétés

❖ Mécanisme d'action [145][146]

Le mécanisme d'action des DC n'est que partiellement élucidé. On sait qu'ils traversent la membrane cytoplasmique par diffusion passive et se lient à un récepteur spécifique (GR) ubiquitaire, de densité variable suivant les cellules, et appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes (nommés glucocorticoïdes) dont le ligand naturel est le cortisol. Ce récepteur est présent dans le cytosol sous forme inactivée par liaison à un complexe protéique.

La fixation du DC sur ce récepteur va alors provoquer la dissociation du complexe protéique et l'ensemble ligand-récepteur subira alors une translocation nucléaire.

Une fois dans le noyau, le récepteur change de configuration grâce à la formation de dimères et interagit avec l'ADN conduisant à :

- Une augmentation de la transcription de certains gènes aboutissant à une production accrue de **protéines anti-inflammatoires** comme l'IL-10 ou la lipocortine-1 (protéine ayant une activité antiphospholipasique A2 diminuant la synthèse d'acide arachidonique, précurseur de nombreuses molécules impliquées dans l'inflammation) ;
- Une diminution de la transcription d'autres gènes intervenant dans la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, TNF- α ...) par **régulation négative directe**.

Les DC ont également une action **indirecte** sur la transcription en interagissant par **inhibition** avec des protéines de régulation transcriptionnelle appelées facteurs de transcription telles que :

- **Activator-protein-1** (AP-1), inhibant alors la synthèse des cytokines et collagénases cibles ;
- **Nuclear Factor Kappa B** (NF- κ B) qui joue un rôle important dans la régulation des gènes impliqués dans la réponse à l'inflammation, l'infection et au stress.

Ils vont également avoir un effet :

- Sur les cellules **endothéliales** en diminuant la perméabilité vasculaire et l'activation des cellules endothéliales ;
- Sur les **fibroblastes** en diminuant la prolifération et la production de certaines protéines dont le collagène ;
- Sur les **cellules de la lignée blanche** (macrophages, polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, basophiles et mastocytes ainsi que les lymphocytes).

❖ Propriétés pharmacodynamiques

Ainsi, les DC ont des effets **anti-inflammatoires, immunosuppresseurs, antimétaboliques** et **vasoconstricteurs locaux** à la fois sur les cellules de l'inflammation mais aussi sur les cellules du derme et de l'épiderme. [145]

➤ L'activité **anti-inflammatoire** qui découle des mécanismes détaillés plus haut est la plus recherchée en pratique courante et les propriétés de **vasoconstriction locale** qui participent à cet effet permettront de diminuer rapidement l'érythème et l'œdème. [145][146]

➤ L'activité **immunosuppressive** est due à la modification des fonctions immunitaires [145] :

- Diminution du nombre de cellules de Langerhans ;
- Altération de la fonction de présentation des antigènes par les cellules de Langerhans aux lymphocytes T ;
- Altération de la prolifération des lymphocytes T ;
- Altération de l'activité cytotoxique des lymphocytes.

Les DC exercent donc une immunosuppression locale, à la fois recherchée en thérapeutique, mais aussi responsable du risque infectieux associé à leur utilisation prolongée. [145]

➤ L'action **antimétabolique** (antiproliférative) est effective sur tous les composants cellulaires de la peau et sont à l'origine de différents effets indésirables dont les conséquences diffèrent en fonction des couches cutanées concernées [145] :

- **Epiderme** : atrophie épidermique réversible à l'arrêt ;
- **Mélanocyte** : raréfaction provoquant une dépigmentation à long terme ;
- **Derme** : diminution de la synthèse de collagènes et protéoglycanes par les fibroblastes, altération de la structure des fibres élastiques à l'origine d'une atrophie dermique (vergetures) non réversible.

➤ On observe, lors d'une utilisation prolongée et ininterrompue :

- Un phénomène dit de « **tolérance** » ou de « **tachyphylaxie** », décrit comme étant l'apparition d'une diminution de réponse de la dermatose aux traitements par un processus d'accoutumance. Cette résistance apparaissant d'autant plus vite que le corticoïde est puissant. [145] Toutefois, ce phénomène reste rare en pratique quotidienne [147] ;
- Un phénomène de **rebond** de la dermatose à l'arrêt du traitement, incitant à une décroissance lentement progressive des posologies. [145][146]

La **variabilité interindividuelle** observée aussi bien dans la réponse thérapeutique que dans les effets indésirables est multifactorielle. L'existence d'un polymorphisme génétique au niveau du gène du GR serait un premier élément de réponse. [145]

❖ Propriétés Pharmacocinétiques

La biodisponibilité cutanée [145][146]

La puissance d'un DC dépend à la fois de sa **biodisponibilité** mais aussi de son **affinité** pour le récepteur. Toutefois, la biodisponibilité cutanée correspond à la pénétration et la diffusion du DC et est fonction de nombreuses caractéristiques soit intrinsèques de la spécialité utilisée :

- **Polarité, taille et liposolubilité** de la molécule employée : pénétration favorisée par une forte liposolubilité et d'autant plus importante que la concentration est forte ;
- Les **additifs** (urée, kératolytique comme l'acide salicylique...) augmentent la pénétration du DC. Cependant, étant susceptibles de passer à travers la peau en quantité non négligeable, leur utilisation n'est pas conseillée chez le nourrisson ;
- La **nature des excipients** utilisés : une pommade provoquera un effet occlusif qui augmentera la pénétration, le propylène glycol (solubilisant) sera à même de modifier la puissance d'un DC.

Soit d'autres facteurs liés à la peau ou au mode d'application tels que :

- **L'âge du patient** (enfant, adulte, nourrisson) : si l'absorption est sensiblement plus importante chez les nourrissons en raison de l'immaturité cutanée il ne semble pas exister de différences majeures de perméabilité entre l'enfant et l'adulte. En revanche, il n'y a pas eu d'étude concernant la biodisponibilité chez la personne âgée mais on peut s'attendre à une augmentation de l'absorption en raison de l'atrophie épidermique qui s'opère avec l'âge ;
- Le **degré d'hydratation** de la peau : meilleure diffusion dans un épiderme hydraté ;
- La **température cutanée** : la chaleur locale augmente la pénétration ;
- L'**occlusion** : accroît la pénétration du DC de façon significative (facteur 10) par augmentation du degré d'hydratation de la couche cornée, de la température locale et du temps de contact avec la surface cutanée. Si elle n'est pas recherchée (couches des nourrissons, plis cutanés, pansements, protection en cas d'incontinence...) elle peut être à l'origine d'effets indésirables mais il peut aussi s'agir d'une aide thérapeutique et sera alors réalisée à l'aide de films plastiques, pansements hydrocolloïdes, bandages... ;
- La **nature de la dermatose** : dans la DA, l'altération de la CC facilite la pénétration des topiques ;
- La **localisation** de l'application : la CC est la principale barrière à l'absorption des DC, or son épaisseur n'est pas la même sur la totalité de la surface corporelle :

Localisation	Face antérieure avant-bras	Plantes des pieds	Paumes des mains	Dos	Cuir chevelu	Aisselles	Front	Joues	Scrotum/paupières
Rapport d'absorption de l'hydrocortisone	1	0,14	0,83	1,7	3,5	3,6	6	13	42

Tableau 21 : Rapport d'absorption de l'hydrocortisone en fonction de la localisation [145]

L'effet réservoir [145]

Les DC **s'accumulent** dans la CC pour être progressivement **relargués** vers les couches plus profondes de l'épiderme et le derme. Cet effet réservoir perd de son importance lors d'une altération de la CC.

V-7-1-1-2-Effets secondaires attendus

Ils sont proportionnellement liés à la puissance de la molécule, la durée de traitement, l'occlusion, l'étendue de l'atteinte, l'intégrité cutanée et l'âge du patient. [117][147]

❖ Au niveau local

Peu d'étude évalue de manière objective et détaillée les effets indésirables des DC [117], on citera les risques suivants au niveau cutané [145][147] :

- **Atrophie épidermique** cliniquement manifeste après plusieurs mois ou années [147] : épiderme en « papier à cigarette » présentant une fragilité au moindre traumatisme et un retard de cicatrisation ; [145]
- Au niveau **dermique** : **vergetures** linéaires **définitives** par rupture du derme surtout au tronc et à la racine des membres ;
- Aggravation de l'acné et de la rosacée ;
- Infection cutanée bactérienne, mycosique, parasitaire ou virale soit par modification d'une dermatose infectieuse primitive par aggravation (possible sur un herpès) ou par effet de masque dû à l'activité anti-inflammatoire (possible sur une gale) soit, plus rarement, secondaire sur une dermatose suintante ;
- **Dépigmentation** ;
- **Allergie** de contact (eczéma aiguë ou œdème local) due à une sensibilisation aux additifs ou, plus exceptionnellement, au corticoïde lui-même [147]. Essentiellement observé chez les patients traités séquentiellement par de multiples DC, elle sera suspectée en cas de mauvaise réponse ou de résistance au traitement ; [145]
- Déjà évoqué : « **tachyphylaxie** » et rebond à l'arrêt lors d'une utilisation prolongée.

Mais ces effets indésirables sont, en pratique, **rarement observés** et leur crainte théorique ne doit donc pas constituer un frein à la prescription des DC. [117]

❖ Au niveau systémique

Bien qu'essentiellement rapportés chez l'adulte, les effets indésirables systémiques sont surtout à redouter chez l'enfant en raison d'un rapport surface corporelle/poids plus important [145]. Chez l'enfant, il a déjà été rapporté des manifestations à type de :

- Syndrome de **Cushing** iatrogène ; [145]
- Retard de croissance temporaire et réversible car n'ayant aucune incidence sur la taille à l'âge adulte [145]. Il n'en demeure pas moins vrai qu'une surveillance de la courbe de croissance sera indispensable dans le cadre de la DA chez l'enfant ; [117]
- Hypertension intracrânienne bénigne. [145]

Ces effets sont dus à une freination de l'axe hypothalamo--hypophyso-surrénalien [117] et on peut donc mesuré indirectement le passage systémique d'un DC par un dosage de la cortisolémie à 8 heures en début et en fin de traitement d'une poussée de DA [145]. Toutefois, le jury de la conférence de consensus estime que la réalisation systématique d'exploration endocrinienne n'est pas justifiée. [117]

Cliniquement exceptionnels, ces effets se manifestent après une utilisation prolongée souvent abusive de DC puissant sur une surface cutanée étendue et/ou altérée et/ou sous occlusion. [145][147]

V-7-1-1-3-Contre-indications

L'indication thérapeutique de ces spécialités ne mentionne pas de limite d'âge pour leur emploi mais précise, dans le résumé des caractéristiques de ces produits, qu'il est préférable d'éviter les DC d'activité forte chez le nourrisson car il faut se « *méfier particulièrement des phénomènes d'occlusion spontanée pouvant survenir dans les plis ou sous les couches* ». [149]

De plus, « *en raison du passage du corticoïde dans la circulation générale, un traitement sur de grandes surfaces ou sous occlusion peut entraîner les effets systémiques d'une corticothérapie générale, particulièrement chez le nourrisson et l'enfant en bas âge. Ils consistent en un syndrome cushingoïde et un ralentissement de la croissance* ». [149]

Le reste des contre-indications se déduisent des effets indésirables :

- Infections cutanées bactériennes (remarquées par un suintement plus important), virales, mycosiques ou parasitaires (gale notamment) en raison de l'action immunosuppressive qui faciliterait la dissémination de l'agent infectieux ; [145][148]
- Acné, rosacée, lésions ulcérées ; [145][147]
- Hypersensibilité à l'un des constituants. [147]

❖ Utilisation chez la femme enceinte [145]

Seulement deux études rendent compte d'effets indésirables chez la femme enceinte :

- Une étude cas-contrôle trouve une augmentation du risque de **fente palatine** du fœtus après une exposition maternelle au premier trimestre ;
- Une étude de cohorte montre une augmentation du risque de **petit poids de naissance** chez des nouveau-nés de mères exposées à des DC de classe IV.

L'absence d'anomalie congénitale, de prématurité et de mort in-utéro constatée dans les autres études n'empêche pas d'envisager avec prudence l'utilisation des DC chez la femme enceinte en raison du **faible niveau de preuve** de ces travaux.

V-7-1-1-4-Classification des dermocorticoïdes et spécialités disponibles en France

❖ Classification des DC

En France, on dénombre pas moins d'une centaine de spécialités contenant des DC proposées dans une grande variété de formes galéniques pour une seule molécule et parfois en association avec d'autres principes actifs (dérivés de la vitamine D...). [145]

L'activité anti-inflammatoire des corticoïdes topiques est dépendante de nombreux facteurs (structure chimique de la molécule, affinité pour les récepteurs, concentration dans le véhicule et nature de ce dernier...) et a donc donné lieu à une classification selon leurs puissances d'action. [117][145]

Elle comporte quatre niveaux d'activités anti-inflammatoires et se présente, en France, suivant un ordre décroissant, à l'inverse de la classification internationale. [145][146]

Puissance d'activité	Classification Française	Classification internationale
Très forte	I	IV
Forte	II	III
Modérée	III	II
Faible	IV	I

Tableau 22 : Classifications Française et internationale des dermocorticoïdes [145][146]

Dans un souci d'harmonisation et de cohérence, le jury de *la conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant* recommande l'adoption de la classification internationale. [117] Cette classification ne reste qu'indicative mais elle permet de choisir la formulation la plus appropriée en terme de rapport bénéfices/risques.

❖ Les DC actuellement disponibles en France

Activité Anti-inflammatoire	Dénomination commune internationale (DCI)	Nom de spécialité	Galénique	Concentration (%)
Très forte	Clobétasol Propionate	Dermoval® Clobex®	Crème, gel capillaire, shampooing	0,05
	Bétaméthasone dipropionate	Diprolène®	Crème, pommade	0,05
Forte	Bétaméthasone valérate	Betneval®	Crème, pommade	0,10
		Betneval® lotion	Emulsion	
	Bétésil®	Emplâtre	0,10	
	Bétaméthasone dipropionate	Diprosone®	Crème, pommade, lotion	0,05
	Acéponate d'hydrocortisone	Efficort®	Crème hydrophile	0,127
			Crème lipophile	
	Difluprednate	Epitopic®0,05%	Crème, gel	0,05
	Fluticasone	Flixovate®	Crème	0,05
			Pommade	0,005
	Désonide	Locatop®	Crème	0,10
	Hydrocortisone butyrate	Locoïd®	Crème, crème épaisse, émulsion fluide, lotion, pommade	0,10
	Diflucortolone valérate	Nérison®	Crème, pommade	0,10
		Nérison®gras	Pommade anhydre	
Amcinonide	Penticort®	Crème	0,10	
Modérée	Bétaméthasone Valérate	Célestoderm®	Crème	0,05
	Difluprednate	Epitopic®0,02%	Crème	0,02
	Désonide	Locapred®	Crème	0,10
	Désonide	Tridésonit®	Crème	0,05
	Fluocortolone base + Caproate	Ultralan®	Pommade	0,5
Faible	Hydrocortisone	Aphilan®	Crème	0,5
		Biacort®	Crème	0,5
		Hydracort®	Crème	0,5
		Dermaspraid®	Crème	0,5
			Solution	
		Mitocortyl®	Crème	0,5
		Hydrocortisone Kérapharm®	Crème	1
		Calmicort® 0,5%	Crème	0,5
		Cortapaisyl®		0,5
Dermofenac®				

Tableau 23 : Dermocorticoïdes non associés actuellement disponibles en France [145]

Rappelons que la forme galénique, liée à la nature des excipients utilisés, peut modifier l'activité anti-inflammatoire d'une spécialité. Ainsi, la modification de l'excipient, sans variation de la concentration en principe actif, peut suffire à faire changer un DC de classe. [145]

❖ Particularités du Flixovate®

Déjà indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an dans diverses affections corticosensibles, le fluticasone (Flixovate®) est devenu, et ce depuis 2011, [150] le seul **DC d'activité forte** commercialisé en France dont l'information, validée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), mentionne explicitement une **utilisation possible** chez le **nourrisson** dès l'âge de 3 mois, en **2^{ème} intention** seulement et de manière exceptionnelle. C'est à dire « *dans les cas de dermatites atopiques sévères résistantes aux émoullients et aux dermocorticoïdes d'activité modérée* », en cure courte, sur de petites surfaces et en évitant plis, zone génitale et visage. [150]

Toutefois, la démonstration de l'efficacité du Flixovate® sur la dermatite du nourrisson repose sur des données fournies par des études de faibles niveau de preuve qui n'étaient donc pas à même de modifier le SMR du médicament, déjà important dans la stratégie thérapeutique de la DA sévère. L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) dans cette indication est, quant-à-lui, mineur [150]. La commission de transparence avait donné un avis favorable à l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans cette indication. [150]

De plus, le propionate de fluticasone (Flixovate®) a fait l'objet, depuis sa commercialisation, d'une extension d'indication en 2001 validée par la commission de transparence de l'HAS en 2004 faisant de lui le seul DC indiqué comme « *traitement de prévention des récurrences de la dermatite atopique* » [151].

V-7-1-1-5-Intérêt et place dans la stratégie thérapeutique

❖ Place dans la stratégie thérapeutique

D'après les recherches réalisées lors de la *conférence de consensus* il apparaît que, pour des raisons méthodologiques (variation d'activité des DC, critères d'évaluation hétérogènes entre les essais...), l'évaluation de l'efficacité et des modalités d'utilisation des DC dans la DA chez l'enfant n'est pas satisfaisante. [117]

En dépit de cette constatation, leur **efficacité** est **indéniable** dans le traitement des poussées lorsqu'ils sont comparés à l'excipient faisant ainsi des DC le **traitement symptomatique de référence** dans la stratégie thérapeutique de la DA. [145][117]

Si les DC sont utilisés (chez le nourrisson comme chez l'adulte) en traitement d'attaque lors des phases aiguës **après échec des émoullients** leur utilisation en prévention des récurrences est mal évaluée puisqu'une seule étude de niveau 1 démontre leur intérêt en traitement d'entretien. [117][150]

Le Flixovate®, quant-à-lui, possède l'AMM dans cette indication et sera employé à raison d'une application par jour, 2 fois par semaine (pendant 2 jours consécutifs) sur les zones précédemment lésées ou à risque de récurrence et en association avec des émoullients afin d'éviter les rechutes [151]. En effet, il augmenterait le délai moyen de survenue de la première rechute de 10 à 15 semaines [145].

❖ Dermocorticoïde et Staphylocoque doré

Comme nous l'avons vu plus haut, au cours de la DA, la colonisation bactérienne est plus importante en peau atteinte qu'en peau saine en particulier par *S.Aureus* (ce phénomène étant proportionnel à l'intensité de l'atteinte). Malgré leur « pouvoir pro-infectieux », les DC permettent de réduire la colonisation staphylococcique en restaurant plus rapidement la barrière épidermique. [145]

Seule une surinfection avec suintement purulent, fièvre... justifiera l'utilisation d'un traitement anti-infectieux tout en essayant de ne pas trop retarder l'instauration de la corticothérapie locale. [117][139][145]

V-7-1-1-6-Modalités d'utilisation

V-7-1-1-6-1-Choix du dermocorticoïde

La première question concerne le choix du DC, il faudra alors prendre en compte, à la fois, son niveau d'activité et sa forme galénique.

❖ Choix du niveau d'activité

Le choix du niveau d'activité d'un DC est bien évidemment patient-dépendant puisqu'il repose sur une analyse du rapport bénéfices/risques [145][146].

Il doit donc tenir compte de l'âge, de l'état de la peau, de la sévérité de la DA, de la surface et du siège des lésions à traiter. Autant de critères individuels qui font reposer le choix du niveau d'activité des DC plus sur des **habitudes professionnelles** que sur des études validées. [117]

Il y aura tout de même quelques notions à prendre en compte :

- Concernant les limites d'utilisation des DC en fonction de leur niveau d'activité :

Force	Usage	Contre-indications/précaution d'emploi
Classe IV	Doivent suivre un usage spécialisé, pendant une durée limitée et sous surveillance	Contre-indiqués : <ul style="list-style-type: none">▪ Chez le nourrisson et jeune enfant,▪ Sur le visage, les plis et le siège.
Classe III	<ul style="list-style-type: none">▪ Usage exceptionnel ;▪ En cure courte ;▪ D'emblée sur les formes très inflammatoires ou très lichénifiées des extrémités ;▪ En cas de résistance ou de non amélioration au classe 2.	Utilisation chez l'enfant envisageable mais la durée de traitement et la quantité utilisée doivent être limités et contrôlés en raison du risque de passage systémique lié à l'occlusion spontanée
Classe II	Possible : <ul style="list-style-type: none">▪ Chez le nourrisson ;▪ Sur le visage, paupières, plis, zones génitales	Semblent être les plus largement prescrits
Classe I	Aucun intérêt dans la prise en charge de la DA	

Tableau 24 : Principaux usages et contre-indications ou précautions d'emploi des DC en fonction de leur niveau d'activité [117][145][148][150]

- Les comparaisons entre DC font apparaître que ceux de forte puissance sont plus rapidement efficaces mais que ceux de classes inférieures sont aussi efficaces en quelques semaines ; [117]
- Les essais réalisés sur de courtes périodes et avec des effectifs réduits ne permet pas d'aboutir à la supériorité en terme d'efficacité et de tolérance d'un DC par rapport à un autre ; [117]
- L'intérêt d'utiliser un DC de classe inférieure après la phase d'attaque ou d'utiliser systématiquement 2 DC de classes différentes (visage et autre site) ne fait pas l'objet d'un consensus. [117][139]

❖ Choix de la forme galénique

De nombreuses formes galéniques sont disponibles en France : de la crème au gel, en passant par les lotions et pommades... Le choix se fera essentiellement en fonction du siège anatomique et de la nature de la lésion mais devra aussi tenir compte de la compliance du patient.

Ainsi, de manière générale :

Galénique	Compositions	Commentaires	Utilisation	Contre- indications
Pommade	Phase unique anhydre <ul style="list-style-type: none"> Hydrophile (mélange de polyéthylène glycol) Lipophile (vaseline) 	<ul style="list-style-type: none"> Effet occlusif augmentant la pénétration Utilisation Peu agréable (diminue l'observance) 	Du fait de l'effet occlusif, lésion : <ul style="list-style-type: none"> Très sèche Fissuraire Hyperkeratosique Lichénifiée 	Du fait de l'effet occlusif : <ul style="list-style-type: none"> -Lésions Suintantes (créé un milieu favorable au développement des bactéries) ; -Lésions localisées sur les plis
Crème et lait	Deux phases non miscibles aqueuse et huileuse : <ul style="list-style-type: none"> « eau dans huile » « Huile dans eau » 	<ul style="list-style-type: none"> Bonne pénétration ; Effet occlusif limité évitant le phénomène d'occlusion spontanée inhérent à certains sites ; Plus « cosmétique » que les pommades, plus agréables d'application sur les lésions étendues (favorise l'observance) 	<ul style="list-style-type: none"> Lésions suintantes (en dehors des surinfections) ; Lésions localisées sur les plis ; Lésions étendues. 	
Lotions	Solutions hydroalcooliques	Irritantes	<ul style="list-style-type: none"> Zones pileuses Plis Cuir chevelu 	Lésions suintantes en raison de leur pouvoir irritant.
Gels	Phase unique (aqueuse, huileuse ou alcoolique) additionnée de polymères	<ul style="list-style-type: none"> Biodisponibilité inférieure à celle des crèmes Bonne cosmétique 	<ul style="list-style-type: none"> Zones pileuses Cuir chevelu 	

Tableau 25 : Formes galéniques des DC utilisées dans la DA et principales caractéristiques [145][147]

Les **préparations** visant à diluer les DC n'ont pas de place dans la thérapeutique de la DA. Non seulement parce que l'arsenal thérapeutique existant dans la pharmacopée est considéré comme suffisant pour mener un traitement d'attaque jusqu'à son terme mais aussi à cause d'une absence de donnée pharmacocinétique de stabilité après déconditionnement et dilution et sur le risque de contamination. [117][145]

Les **associations** avec des antiseptiques, antifongiques... témoignent le plus souvent d'une incertitude diagnostique. Elles ne sont pas justifiées et exposent à un risque accru de sensibilisation. [117] [145]

V-7-1-1-6-2-Quantification et modalités d'application

❖ Quantification

La quantité de DC à utiliser est difficile à apprécier. En effet, aucune donnée de la littérature ne permet d'affirmer la dose de DC à ne pas dépasser chez l'enfant en fonction du poids. Si le nombre de tubes par unité de temps reste un repère, il ne constitue qu'une appréciation grossière de la quantité quotidienne à utiliser et ne fait donc pas l'objet d'un consensus. L'appréciation de **l'efficacité clinique** sera plus efficace que la définition d'une dose théorique. [117]

Toutefois, des auteurs anglais ont proposés une unité de mesure : « la **phalangelette** » correspondant à la quantité de crème déposée d'un trait continu sur toute la longueur de l'index d'un adulte. Représentant 0,5g elle permettrait de traiter une surface cutanée équivalente à celle de deux mains adultes (250 à 300cm²)[118][145] Un tube de 30g contient 60 unités phalangelettes (UP). [118]

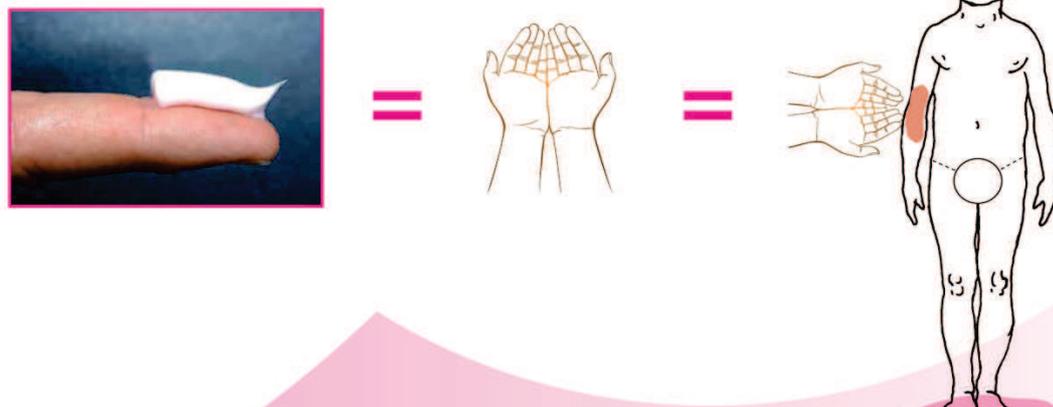
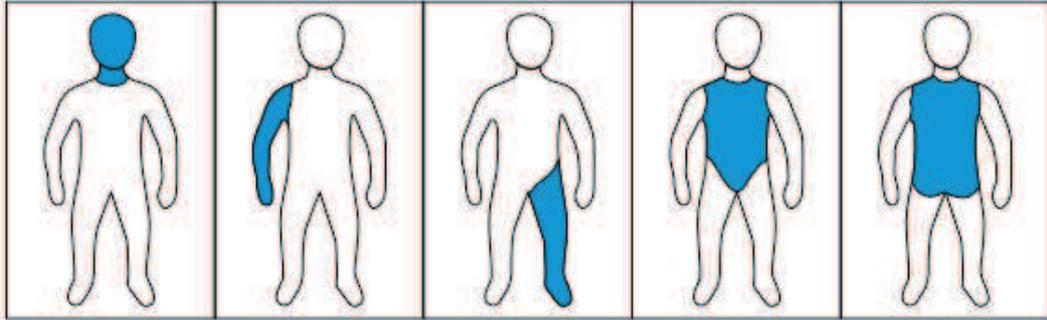


Figure 24 : L'unité phalangelette

On sait que, chez l'enfant, une UP permet de recouvrir la totalité de la main (face palmaire et plantaire), que 2,5UP suffisent pour la tête et le cou et que 6UP sont nécessaires pour traiter un membre inférieur. [148]



	Face et cou	Bras et main	Jambe et pied	Tronc (face antérieure)	Tronc (face postérieure)
	Nombre de UP				
Âge					
3-6 mois	1	1	1 1/2	1	1 1/2
1-2 ans	1 1/2	1 1/2	2	2	3
3-5 ans	1 1/2	2	3	3	3 1/2
6-10 ans	2	2 1/2	4 1/2	3 1/2	5

Tableau 26 : Correspondance du nombre d'UP en fonction de la surface à traiter et de l'âge [148]

Nb : La prescription médicale devrait, en théorie, mentionner explicitement le poids et le nombre maximal de tubes à utiliser par unité de temps.

❖ Modalités d'application

L'application des DC suit quelques règles :

- Ils doivent être étalés en **couche fine** en effectuant un léger massage pour faciliter la pénétration ;
- La posologie rationnelle est d'**une application par jour** sauf en cas de forte altération de la couche cornée. [145]. En effet, malgré le manque d'évaluation rigoureuse concernant l'efficacité en fonction du nombre d'application, il semblerait que deux applications quotidiennes n'apporteraient pas de bénéfice supplémentaire et réduiraient la compliance tout en risquant d'augmenter les potentiels effets secondaires et le coût du traitement ; [117][145]
- En théorie, il serait préférable de privilégier une **application après la toilette**, sur une peau encore **humide** (la pénétration étant meilleure sur une couche cornée hydratée). En pratique, dans le but de favoriser l'observance, il n'y a pas un moment de la journée plus opportun qu'un autre pour l'application, si ce n'est celui qui posera le moins de problèmes d'organisation pour le patient ; [145]
- La technique de l'occlusion est réservée aux lésions résistantes, très épaisses, sur de petites surfaces, aux atteintes des paumes de mains, plantes des pieds et parfois au cuir chevelu ; [145]
- L'application sur les paupières doit s'envisager avec prudence à l'aide de DC de classe I ou II et sur une courte période en raison du risque (rare) de glaucome et de cataracte. [145][146]

V-7-1-1-6-3-Durée de traitement et schéma thérapeutique

En pratique, il existe une très grande diversité professionnelle tant pour initier le traitement que pour l'arrêter mais cette variabilité des protocoles entretient l'inquiétude des patients et alimente la corticophobie. Ainsi, en l'absence d'étude clinique évaluant les conditions optimales d'utilisation des DC, le jury de la *conférence de consensus de prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant* préconise deux méthodes dans le but d'harmoniser les pratiques professionnelles [117] :

- Utilisation de DC puissants sur une durée aussi **courte** que possible suivie par une période d'interruption avec usage d'émollients jusqu'à la récurrence suivante ;
- Poursuite d'applications quotidiennes sur les lésions **persistantes** jusqu'à disparition de celles-ci.

A noter que si, dans les dermatoses **aiguës**, les DC **peuvent être arrêtés de manière brutale**, il n'en va pas de même dans les dermatoses chroniques et les traitements d'une durée supérieure à une semaine où il faudra privilégier un arrêt lentement progressif en espaçant les applications afin d'éviter un rebond de la dermatose : application 1 jour sur 2 puis 1 jour sur 3 avant l'arrêt [145][147]. La décroissance pouvant être facilitée par **l'utilisation alternée** d'un DC de plus faible puissance et/ou d'un émollient. [145]

❖ **Au comptoir**

Si la prescription est censée mentionner clairement la décroissance progressive et le nombre maximal de tube à utiliser par unité de temps, il sera du rôle du pharmacien de **préciser les zones à traiter et celles à éviter**. De la même façon que s'il est fait mention d'un deuxième topic tel qu'un émollient il sera important de **préciser l'ordre d'application** : le DC en premier afin d'éviter toute dilution du principe actif.

Il faudra également **informer clairement sur les bénéfices attendus** tout en **rassurant quant aux effets secondaires** afin d'améliorer l'observance et d'éviter le sous-dosage, première cause d'échec thérapeutique [145]. Enfin, prodiguer des conseils dans le but d'**optimiser l'efficacité**.

En cas de non réponse la cause doit être recherchée, il peut s'agir d'une mauvaise observance, une mauvaise qualité d'application ou encore une corticophobie. C'est alors qu'interviendra **l'éducation thérapeutique** pouvant permettre de poursuivre avec succès le traitement par DC.

V-7-1-2-Les inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs topiques de la calcineurine (TCIs) sont directement issus de la recherche sur les immunosuppresseurs utilisés par voie orale pour leur action antirejet chez les greffés. Leur utilisation locale par voie cutanée a ouvert une alternative aux DC dans le traitement de la DA. Deux produits ont vu le jour :

- Le **tacrolimus**, enregistré sous une procédure spécialisée depuis 2002 est disponible sur le marché Français depuis mai 2003 [155] sous le nom commercial de Protopic® en deux dosages 0,1% et 0,03% [158] ;
- Le **pimécrolimus**, connu sur le marché sous le nom d'Elidel® mais n'ayant pas D'AMM en France malgré son autorisation Européenne et le fait qu'il ait été largement étudié. [154]

Cependant, l'existence de complications à type d'intolérances locales et, plus récemment, de tumeurs malignes post-traitement imposera une **attitude thérapeutique prudente**, orientée sur la **prévention** et la **rigueur dans la sélection des patients** à traiter et conduira petit à petit vers une **restriction de son utilisation**. [153]

C'est pourquoi il s'agit d'un **médicament d'exception** nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement et dont la prescription est réservée aux dermatologues et pédiatres. [158]

V-7-1-2-1-Mécanisme d'action et pharmacocinétique

Membre de la famille des **macrolides immunosuppresseurs**, le mécanisme d'action du tacrolimus dans la DA est mal connu [158]. Sa fonction ligand pour des immunophilines cytosoliques lui permet d'être un agent déprimant de l'immunité par la voie de l'inhibition de la calcineurine après s'être fixé sur l'immunophiline FKBP-12.

Il s'en suivra [152] :

- Une diminution de cytokine pro-inflammatoires nécessaires à l'activité des LT auxiliaires ;
- Une inhibition des interleukines 2,4 et 5 au niveau de la peau ;
- Une inhibition des récepteurs des kératinocytes à l'IL-8 ;
- Une diminution du nombre de CL et de leur fonction de présentation des antigènes ;
- Une réduction de la libération d'histamine.

Si le tacrolimus peut être utilisé en **application topique** c'est non seulement parce qu'il fait partie de la famille des immunosuppresseurs de bas poids moléculaire mais aussi grâce à son caractère lipophile et au fait qu'il possède une fonction immunosuppressive qualitativement similaire à la ciclosporine tout en étant, in vitro, 10 à 100 fois supérieure en terme de puissance. [152][153]

❖ Pharmacocinétique et absorption systémique

L'absorption systémique est indéniable mais reste **dépendante de l'état de la barrière cutanée** ainsi que de la présence de micro-érosions et diminue donc avec le temps au cours d'un traitement efficace bien conduit : 5ng/cm²/h pour la pommade à 0,1% sur peau normale et jusqu'à 40ng/cm²/h sur une peau lésée. [153]

Toutefois, compte tenu du caractère chronique de la DA, on peut s'attendre à un passage systémique répétitif voir prolongé. Bien que des pics de taux sériques proches de ceux constatés après absorption orale (5 à 10ng/mL) aient été rapportés [152][153] on constate généralement un faible passage du tacrolimus dans la circulation générale après une application cutanée [158] puisque, avec une préparation topique à 0,1%, les taux sanguins restent généralement à 3ng/mL [153].

V-7-1-2-2-Effets secondaires

Contrairement aux DC, le tacrolimus ne semble présenter ni phénomène d'échappement thérapeutique (tachyphylaxie), ni effet de rebond à l'arrêt du traitement. En revanche, on observa des effets indésirables locaux et parfois systémiques liés à leur utilisation à long terme qui ne sont que partiellement évalués.

❖ Au niveau local

Les complications les plus fréquentes sont locales [117][153] et catégorisées en deux groupes. On observe :

➤ **Dans 50% des cas** [158] : une **irritation cutanée locale modérée** apparaissant 30 à 60 minutes après l'application [153] régressant habituellement dans la semaine après le début du traitement [158][117]. Elle est décrite comme une sensation de **brulure** avec **prurit**, parfois associée à un érythème, et disparaissant, en principe, en l'espace de quelques heures. [152]

➤ **Dans 20 à 25% des cas** (selon les études) [153] : des **infections cutanées** (en raison de l'immunodépression locale) de type *Herpès Simplex*, *varicelle*, *molluscum contagiosum* et également quelques cas de folliculite [153][158]. Tout signe clinique de surinfection cutané au niveau des lésions doit donc être traité préalablement au risque de constituer une contre-indication à l'utilisation du tacrolimus [152][158].

Le problème le plus redoutable étant celui lié à l'*Herpès Simplex* puisqu'on estime qu'entre 3 et 5% des patients susceptibles d'être traités par tacrolimus souffrent de cette infection [152] et que, comme nous l'avons vu, la surinfection expose à un risque d'extension sous la forme disséminé qu'est l'*eczéma herpeticum* présentant un tableau clinique extensif impressionnant (voir V-6-2-1). [152]

En revanche, la colonisation par le *S.aureus* suit le même schéma que lors d'une utilisation de DC : elle diminue conjointement avec la restitution de la barrière cutanée qui s'opère lors de l'évolution clinique réalisée au cours du traitement. [153]

Les autres actions locales sur le long terme ne sont pas documentées mais on sait que le tacrolimus n'interfère pas avec la synthèse de collagène et donc, ne provoquera pas d'atrophies cutanées, à contrario des DC. [152]

❖ Au niveau systémique

La discrétion apparente des effets secondaires systémiques à court, moyen ou long terme divise le corps médical sur le sujet de l'utilisation du tacrolimus. [152][153]

Les effets à court terme : Comme vu précédemment, au cours du traitement par Protopic®, les taux plasmatiques de tacrolimus reste inférieur aux taux d'immunosuppressions thérapeutiques, c'est pourquoi les études à court terme n'ont relevées aucune anomalie biologique lors de son utilisation. [117][153]

Les effets à long terme : En 2004, le jury de la *conférence de consensus sur la prise en charge de la DA chez l'enfant* estimait qu'on ne disposait pas de suffisamment de recul et de données pour conclure sur les effets secondaires à long terme mais que les propriétés immunosuppressives du tacrolimus pourraient le rendre responsable d'une éventuelle carcinogénèse dont l'existence hypothétique ne pouvait être révélée que sur des études au très long cours [117][153]. Celles-ci sont réalisées depuis l'inscription de Protopic® sur la liste des spécialités remboursables [155] et ont suggérées une augmentation du risque de lymphomes chez les patients traités ainsi que l'apparition de cas de tumeurs malignes (cancers cutanés...)[158][159]. Il apparaît alors que le manque de recul et l'existence de facteurs de confusion ne permet ni d'affirmer ni d'exclure la responsabilité du tacrolimus pommade dans la survenue de cancer [157] poussant alors l'ANSM à rappeler d'importantes mesures de minimisation du risque concernant le traitement de la DA modérée à sévère par le tacrolimus (détaillées dans le V-7-1-2-4). [159]

V-7-1-2-3-Interêt du Protopic® : Indications et place dans la stratégie thérapeutique

L'utilisation des TCIs dans la DA constitue, en théorie, une innovation importante au regard de l'utilisation suboptimale des DC, venant ainsi renforcer l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge de la pathologie. [117][153]

Comme nous l'avons vu, les effets secondaires potentiels des DC sont à la base d'une réticence des malades et des médecins à leur utilisation. Cependant ces craintes ne sont pas fondées en raison du caractère modéré de ces effets dans la pratique courante et il serait donc pernicieux d'en faire un argument en faveur du tacrolimus.

Initialement prévu comme traitement de 2ème intention, la commission de transparence de l'HAS a donné, au fur et à mesure des années, des avis défavorables au remboursement du Protopic®, modifiant drastiquement la place qui lui était initialement réservée dans la stratégie thérapeutique de la DA.

❖ En traitement des poussées

L'efficacité clinique a été montrée à court terme en comparaison avec des placebos et des DC de niveaux faibles à modérés en réduisant en l'espace de seulement quelques jours les symptômes de la DA. [117][152]

C'est pourquoi, initialement, l'utilisation du tacrolimus en application cutanée était envisagée dans la DA modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance au traitement conventionnel par DC [159] avec, pour seule exclusion, l'enfant de moins de 2 ans puisque les effets sur un système immunitaire en développement ne sont pas établis [159].

Cependant, du fait de données d'efficacité et de tolérance démontrant une perte d'intérêt clinique chez l'enfant, la commission de transparence de l'HAS en est arrivée, en 2013, à la conclusion que, dans cette indication, le SMR du Protopic® était insuffisant [157] et a donc donné un avis défavorable au remboursement :

- Avant 16 ans, quel que soit la gravité des poussées ; [157]
- A partir de 16 ans dans les poussées modérées. [157]

Le Protopic® n'est dorénavant remboursé qu'au cours des poussées sévères de la DA en cas d'échec aux DC uniquement chez l'adulte de plus de 16 ans tout en disposant, dans cette indication, d'un SMR faible. [157]

❖ En prévention des récives

Début 2009, le Protopic® avait été autorisé dans l'indication : « *traitement d'entretien de la DA modérée à sévère afin de prolonger les intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum* » [160].

Cependant, depuis 2011, la HAS a jugé son SMR insuffisant dans cette indication quel que soit l'âge et la gravité au vue d'une balance bénéfices/risques nettement défavorable du fait de l'incertitude sur la tolérance à long terme, du risque de mésusage ou de mauvaise observance et de l'absence de comparaison à un DC et a donc donné un avis défavorable quant-au remboursement de la spécialité dans cette indication. [156]

Ainsi, selon la HAS, le Protopic® n'a **plus sa place** dans la prise en charge thérapeutique de la **DA chez l'enfant** jusqu'à 16 ans, quel qu'en soit la gravité, pas plus dans le traitement des poussées que dans la prévention des récives. Il pourra être envisagé en **2^{ème} intention** dans les poussées **sévères peu étendues** (principalement du visage et du cou) uniquement chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans et en cas d'échec ou d'intolérance aux DC. [157]

V-7-1-2-4-Modalités d'utilisation

❖ Choix du dosage

Deux dosages sont actuellement disponibles en France :

- **Protopic 0,03%**, indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 2 ans dans le traitement de la DA modérée à sévère n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels [160] (non remboursé). Il s'agit de la seule forme à envisager entre 2 et 16 ans [159] ;
- **Protopic 0,1%**, indiqué uniquement chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans, dans le traitement de la DA modérée à sévère en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

Chez l'adulte, le choix du dosage reste à l'appréciation du clinicien. Cette distinction retenue en fonction de l'âge réside essentiellement dans la différence du risque d'absorption percutanée qui existe entre les deux concentrations et des risques qui y sont liés. [152]

❖ Posologie

En traitement d'attaque des poussées : une application en fine couche deux fois par jour sur toute la surface à traiter. [160] La durée de traitement ne doit pas excéder trois semaines (une amélioration étant visible en l'espace d'une semaine et l'absence d'amélioration en deux semaines fera discuter sur le choix d'une autre alternative thérapeutique) [158][159]. Il peut être utilisé sur toutes les parties du corps en raison de son absence d'atrophie cutanée (paupière, visage, plis...) à l'exception des muqueuses ;

En traitement d'entretien : une application deux fois par semaine au niveau des zones habituellement atteintes afin de prévenir les poussées et d'en diminuer l'intensité. [156][158]

❖ Les recommandations pour un bon usage

Compte tenu de la fréquence d'apparition des EI, le Protopic® est soumis à un certain nombre de règles afin de minimiser les risques. Ainsi, en Mai 2012, la firme Astella pharma en accord avec l'ANSM et L'agence Européenne du médicament (EMA) a émis des recommandations pour le bon usage de la spécialité (tableau 27).

Situation		Recommandations
Traitement d'attaque des poussées		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pas d'application au long cours en continu ; ▪ Envisager un autre traitement en cas d'absence d'amélioration en l'espace de 2 semaines.
Traitement d'entretien		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveillance afin de déterminer la réponse et d'évaluer la nécessité de poursuivre les applications ; ▪ Au-delà de 12 mois, revoir le médecin afin de déterminer, sur la base d'un rapport bénéfiques/risques individuel la nécessité de poursuivre le traitement.
Lymphadénopathie	Si présente à l'instauration	Doit être examinée et surveillée.
	Apparition pendant le traitement	Doit être surveillée jusqu'à disparition complète.
	En cas de persistance	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rechercher l'étiologie ; ▪ Arrêt du traitement en l'absence d'étiologie.
Immunosuppression	Déficit congénital ou acquis	Pas d'utilisation au vu du risque accru de développement de lymphomes et lésions cutanées malignes
	Patient sous traitement entraînant une immunosuppression	
Lésions potentiellement malignes ou précancéreuses		Pas d'utilisation
Herpès Virus	Infection herpétique avérée	Contre-indication transitoire
	Antécédent d'herpès récurrent	Prendre des précautions
	Personne porteuse du virus	Eviter tout contact.
Exposition solaire, aux UV en solarium, aux UVA et UVB en associations avec les psoralènes (PUVA-thérapie)		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déconseillée en raison du potentiel photocarcinogène ; ▪ Dans le cas où l'exposition ne peut être évitée, il sera du rôle du pharmacien de conseiller une protection solaire appropriée d'indice 50.
Vaccination		Pas de contre-indication pendant le traitement

Tableau 27 : Recommandations pour le bon usage de Protopic® en fonction des situations [117][150]

V-7-1-3-Les antihistaminiques oraux anti-H1

Très largement prescrit en pratique courante afin de diminuer le prurit associé aux phases de poussées de la DA, ils n'ont cependant qu'un rôle d'adjuvant mineur puisqu'ils seront insuffisant pour traiter une poussée dans sa globalité au vue du mécanisme physiopathologique de la DA [111]. Ils peuvent toutefois s'envisager en phase aiguë et sur de courte durée mais pas de façon systématique [117] et ne serviront pas en prévention des poussées [109].

Les résultats cliniques obtenus avec les AH1 non sédatif de 2^{ème} génération (Aerius® ...) sont comparables aux AH1 sédatif de 1^{ère} génération (Primalan® ...). Il n'y a donc, ici, pas de différence d'efficacité entre ces deux classes [117][139]. A titre d'appoint, ce sont surtout **ceux disposant d'un effet sédatif qui seront plébiscités**, à raison d'une administration le soir, afin de diminuer à la fois le prurit et les réveils nocturnes qui y sont associés. Les AH1 locaux n'auront pas de place dans le traitement de la DA. [117]

V-7-1-4-Les antiseptiques et antibiotiques locaux et systémiques

Comme vu précédemment, les enfants atteints de DA sont porteurs de *S.aureus* à la fois en peau atteinte et en peau saine et il faut donc différencier le portage sain d'une réelle surinfection. Les antibiotiques topiques et les antiseptiques réduisent certes le portage de la bactérie mais, à l'inverse des DC, ne modifient pas les paramètres cliniques des lésions de la DA.

Selon un accord professionnel, il n'y a donc pas lieu d'utiliser ni antibiotiques locaux ou systémiques ni antiseptiques en dehors d'une surinfection bactérienne patente des lésions. [117]. De plus, un usage systématique d'antiseptique pourrait avoir un effet irritant [111].

V-7-2-Mesures adjuvantes et moyens de prévention des poussées

La prévention de la DA peut théoriquement s'envisager sur 3 niveaux [120] :

- La prévention **primaire** : éviction des facteurs de risque avant la survenue de la maladie ;
- La prévention **secondaire** : éviction des facteurs de risque en cas de maladie avérée ;
- La prévention **tertiaire** : éviction des facteurs de risque afin d'éviter rechutes et complications.

En pratique, ces trois types de prévention sont **étroitement intriqués** et les facteurs peuvent être de nature alimentaire, environnementale, psychique ou autres. On peut classer ces mesures d'un point de vue critique, selon qu'elles sont **validées ou non**. [117][120]

V-7-2-1-Les mesures validées

V-7-2-1-1-Les émoullients en traitement d'entretien de référence

Comme nous l'avons vu, la DA est caractérisée par une xérose permanente touchant aussi bien les lésions actives que la peau non inflammatoire. Elle s'exprime par une sensation de **sécheresse**, de **brulure**, **d'inconfort** ainsi qu'un aspect sec et terne de la peau traduisant à la fois une perte d'eau de la couche cornée et une augmentation de la perte d'eau trans-épidermique directement liés aux anomalies de la fonction barrière inhérent à la DA.

Les émoullients et hydratants sont largement utilisés de manière générale pour améliorer l'état de la peau sèche et maintenir sa douceur, mais il existe souvent une confusion entre les deux termes. D'un point de vue galénique, un hydratant est une substance capable de fixer l'eau aux cornéocytes et ainsi améliorer ou rétablir l'hydratation cutanée tandis qu'un émoullient est une matière première qui ramollit et adoucit la couche cornée [161].

On distingue de nombreuses formes galéniques dont les différences seront basées non seulement sur les performances thérapeutiques conférées par la composition de la spécialité mais aussi sur le pouvoir d'étalement, l'agrément et la sensation qu'elles procurent (plus ou moins grasses).

❖ Variations de composition et de texture des émoullients

Il existe une grande diversité dans les compositions des diverses spécialités hydratantes/émoullientes disponibles sur le marché et ce sont, non seulement, le dosage en principe actif d'un produit mais aussi les caractéristiques physiques et chimiques de ses composants qui détermineront ses performances.

Composant	Utilité
Substances hygroscopiques, hydrophiles : glycérol, urée, divers acides aminés, acide lactique, lactate de sodium	Augmente l'hydratation de la surface cutanée en captant l'eau lors de sa fuite trans-épidermique et à partir de l'humidité atmosphérique via leur capacité à se fixer à la couche cornée ou à y pénétrer.
Filmogènes hydrophiles : collagène, acide hyaluronique, élastine	Retiennent l'eau en formant un réseau hydraté en surface permettant de réguler la perte insensible en eau.
Agents filmogènes hydrophobes ou lipophiles : Vaseline, paraffine, cires végétales ou animales...	Effet occlusif induisant une diminution de l'évaporation de l'eau à travers le <i>stratum corneum</i> .
Céramides, phospholipides, acide linoléique et linoléique...	Correcteur du ciment lipidique intercornéocytaire.

Tableau 28 : Exemple de composants couramment retrouvés dans la formulation des émoullients et agents hydratants et leurs utilités [161]

L'observance du patient sera conditionnée par des aspects d'ordre cosmétique tels que l'odeur (propre à chaque spécialité) ou la consistance du produit et qui diffèrent en fonction de la forme galénique :

Galénique	Composition	Texture	Avantages et remarques
Lait	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Agent émoullients léger ➤ Faible taux de glycol ➤ Généralement H/E 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fluide à très fluide ➤ Non gras ➤ Souvent gélifié 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Léger ➤ Etalement facile sur de grandes surfaces ➤ Ne colle pas et donc, facilite l'habillement ➤ Pénètre rapidement ➤ Pratique pour un soins rapide
Emulsion	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Peu de phase grasse ➤ Proche des laits 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Fluide ➤ Légère 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Revendication pour les peaux grasses ou mixtes ➤ Sensation de confort sans résidus gras ➤ Ne colle pas et pénètre rapidement
Crème	<ul style="list-style-type: none"> ➤ H/E : l'eau formant la phase continue, conférant des propriétés hydratantes ➤ E/H : formant un film lipidique sur la peau conférant des propriétés rémanentes et d' « effet barrière » 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Consistante, ➤ Riche ; ➤ Onctueux ; ➤ Plus filmogène que le lait. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Plus nutritive c'est-à-dire améliore plus la cohésion du ciment intercellulaire évitant ainsi de manière plus importante les pertes en eau ➤ Plus facile à appliquer que les baumes
Baume	Fort taux d'agents nutritifs	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Riche + ➤ Différente viscosité existe (plus ou moins épais) ➤ Onctueux + 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Très filmogène ➤ Plus rémanent que les crèmes ➤ Plus difficile à faire pénétrer : nécessite plus de massages
Onguent, cérat	<ul style="list-style-type: none"> ➤ A l'origine : produit anhydre monophasé de corps gras miscibles entre eux ➤ Devenu ensuite des produits hydratés : cérat de Gallien, Cold cream 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Riche ++ ➤ Gras 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Pouvoir d'étalement plus restreint ➤ Utilisation sur de plus petites zones ➤ Application en couche épaisse pour nourrir en profondeur

Tableau 29 : Les différentes formes galéniques : avantages et utilisations [162][167]

A noter que les sérums ne correspondent pas à des formes galéniques à part entière, il s'agit d'une lotion, d'une émulsion... plus ou moins épaissis et fortement concentrée en principe actif. [162]

❖ Choix de la forme galénique

Si les données de la littérature ne permettent pas de privilégier une formulation particulière [117], on retiendra un choix de l'émoullient en fonction du degré de sécheresse de la peau :

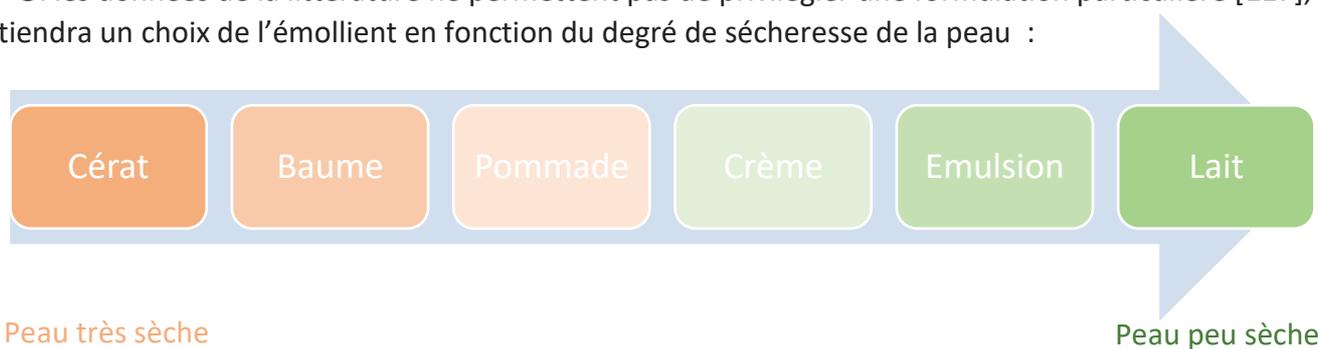


Figure 25 : Utilisation des différentes formes galéniques d'émoullient en fonction du degré de sécheresse [118]

Ce choix se fera également sur la base de critères propres à chaque patient, le meilleur émoullient étant celui qui facilitera au maximum l'observance et qui sera le mieux toléré sachant que la moindre sensation de brûlure, prurit ou encore l'apparition de rougeurs lors de l'application justifiera un changement de spécialité [117]. Une sensibilisation aux composants (lanoline, fragrance...) est possible en cas d'exacerbations des lésions après applications [109]. Cependant, il ressort que leur tolérance est généralement bonne [117].

❖ Utilisation

Les données de la littérature ne permettent pas de préconiser une durée d'utilisation courte ou longue, pas plus qu'une application unique ou biquotidienne [117][120]. Toutefois, il est conseillé de [117][118][122]:

- Appliquer sur la totalité du tégument et non uniquement sur les zones sujettes aux lésions ;
- Procéder à l'application après la toilette, sur une peau propre, afin d'optimiser l'efficacité ;
- Chauffer l'émollient entre ses mains avant application ;
- Effectuer un massage circulaire afin d'augmenter la pénétration et de créer une sensation relaxante facilitant l'observance ;
- Ne pas appliquer sur la peau lésée et/ou suintante, ce qui provoquerait une macération et créerait un environnement favorable au développement bactérien ;
- Ne pas frictionner la peau afin de ne pas l'irriter.

Il faudra donner quelques conseils d'application aux parents en fonction des parties du corps afin de faciliter l'observance et de permettre une reproductibilité simple par l'enfant :

Partie du corps	Application
Membres inférieurs	Massage des jambes en lissant de la cheville vers le haut de la cuisse, de l'arrière vers l'avant.
Membres supérieurs	Massage des bras, en remontant du poignet aux aisselles puis terminer par les mains, en alternant les pouces, du dos de la main de chaque extrémités des doigts jusqu'aux poignets.
Tronc	Massage avec les mains à plat en effectuant des mouvements circulaires du bas du ventre vers le cou.
Dos	A partir de la hauteur du cou, descendre le long des épaules par un mouvement enveloppant avant de faire asseoir l'enfant et de masser le dos du bas vers le haut jusqu'aux oreilles si nécessaire.
Visage	Poser les doigts sur le haut du front de manière symétrique, descendre sur les tempes et revenir sur le nez en glissant sous les yeux, puis les ailes du nez et lisser les joues jusqu'au menton. Si nécessaire, appliquer l'émollient du bout des doigts sur les paupières, la bouche et les commissures de lèvres.
Pieds	Commencer par la plante du pied ainsi que chaque orteil puis le dos du pied jusqu'à la cheville.

Tableau 30 : Conseils d'application des émollissants en fonction de la zone corporelle [118][161]

❖ Intérêt et place dans la stratégie thérapeutique

Pierre angulaire du traitement d'entretien, les émollissants sont utilisés en **première intention** dans le but de lutter contre la xérose cutanée et donc de restaurer la fonction barrière de la peau. Leur efficacité dans ce domaine a été très largement démontrée. [109][117]

Ils ont un rôle prédominant en période de rémission et peuvent aussi être appliqués au cours de la phase aiguë sur les zones de xérose avec toutefois la nécessité d'apprendre aux parents et/ou aux enfants à **distinguer les zones sèches des zones inflammatoires où s'appliquent les DC**.

Les effets bénéfiques constatés et attendus sont :

- **L'apport d'un film lipidique protecteur** à l'épiderme altéré améliorant donc la fonction barrière et limitant ainsi la perméabilité aux allergènes tout en s'opposant à la perte insensible d'eau ; [139][161]
- La **limitation de l'utilisation des DC** par un traitement d'entretien bien conduit [130][161];
- L'amélioration du **confort** en s'opposant à la sensation de tiraillement de la peau due à la xérose permanente entraînant, par la même, la réduction du prurit. [161]

❖ Spécialités disponibles

On distingue de nombreuses spécialités sur le marché Français existantes aussi bien en huile lavante pour le bain qu'en crème, pommade, baume, cérat pour un soins quotidien : Exomega® (A-derma), Xeracalm A.D® (Avène), Lipikar® (La roche posay), Topyalise® palpébral (SVR) qui, lui, est préconisé sur les paupières.

Mais leur coût est souvent un obstacle à leur utilisation (prescription par les médecins ou observance de la prescription par les patients,...). [139] De plus, les quantités à utiliser pour avoir un effet adjuvant aux traitements de fond de la DA sont importantes, de l'ordre de 250mL par semaine pour un enfant de 2 ans [139][167].

C'est pourquoi le jury de la *conférence de consensus* de 2004 souhaitait que plusieurs produits commerciaux remboursés ou, tout du moins, peu coûteux, soient mis à la disposition des patients [117]. Deux spécialités répondent à ce critère :

- **Dexeryl®** : clairement indiqué dans le traitement des sécheresses cutanées de la DA, il est jugé par la commission de transparence de l'HAS comme ayant un intérêt clinique faible dans cette indication et insuffisant dans les brûlures superficielles et le psoriasis avec un rapport bénéfices/effets indésirables moyens. Mais ceci ne constitue pas un obstacle à son maintien sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (Dexeryl® non remboursé, spécialités génériques remboursées à 15%). Il doit s'appliquer en **couche mince**, une à deux fois par jour, voire plus si nécessaire. [163][164]

- **Atopiclair®** : classé parmi les dispositifs médicaux, il est remboursable à hauteur de 60% sur la base du tarif de la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR)[163][164]. Il est indiqué, avec un SMR jugé suffisant dans l'intérêt thérapeutique et l'intérêt de santé publique [165], dans le « traitement et soulagement des démangeaisons, de la sensation de brûlure et de la douleur associée à certaines dermatoses dont la dermatite atopique légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois » [168] à raison d'une application trois fois par jour lors des poussées inflammatoires. Il s'agit d'une crème à base de céramide avec l'avantage d'exercer, en plus de son effet hydratant classique, une action contre certaines enzymes dégradantes retrouvées au niveau de la peau [115].

V-7-2-1-2-Prise en charge psychologique

Le recours à une décharge somatique de la tension émotionnelle chez les malades a déjà fait l'objet d'études [169] et les relations entre DA, émotions et psychisme sont avérées [117]. De plus, le stress fait l'objet d'un consensus puisqu'il s'avère incriminé dans le déclenchement des poussées et cela se comprend très bien puisque les médiateurs biochimiques ont des effets connus sur les cellules impliquées dans la DA [170].

Le rôle de facteurs plus complexes (dépression, anxiété) demeure plus difficile à prouver même s'il paraît indéniable que la DA, par les altérations de l'image corporelle et le prurit récurrent, altère la qualité de vie et peut donc modifier la personnalité des malades ou induire des troubles d'ordre psychiatrique. Les conséquences sur la vie relationnelle, affective ou sur le sommeil s'imposent donc comme non négligeables. [170]

L'éducation thérapeutique (développée dans la partie V-7-3) permet d'aborder, par l'écoute, ces altérations de la qualité de vie et contribue ainsi à améliorer la dynamique familiale.

Si le stress peut augmenter la survenue des poussées de DA, la DA est, en elle-même, une source de stress, instaurant donc un véritable « cercle vicieux » dont une partie de la solution réside en un traitement adéquate bien conduit.

Ces facteurs psychologiques sont donc personnes-dépendants, jouant un rôle majeur pour certains et négligeable pour d'autres [109] : la psychothérapie s'avère parfois indispensable dans les cas les plus sévères et il faudra alors repérer et orienter les malades et les familles en souffrance [109][117].

V-7-2-2-Les mesures non validées

Les thérapeutiques alternatives connaissent une popularité croissante en complément des traitements de références. Cet intérêt trouve sa source dans le fait que la DA est une pathologie chronique sans véritable traitement de fond curatif et beaucoup de parents de patients (ou patients eux-mêmes) partent à la recherche de **thérapeutiques sans craintes d'effets secondaires** et par lesquelles ils **espèrent** obtenir une **amélioration en terme de bien-être et de qualité de vie**. [117][120]

V-7-2-2-1-Les probiotiques

L'intestin contient le premier pool de cellules immunitaires de l'organisme. Il est en contact permanent à la fois avec les antigènes alimentaires de la lumière intestinale mais également avec tous les micro-organismes commensaux ou en transit.

Si le déficit immunitaire est avéré dans la DA, il se pourrait également que le microbiote intestinal joue un rôle dans l'immunité des muqueuses et le développement de réactions allergiques, d'autant que des modifications de ce dernier ont été observées chez des sujets allergiques. C'est ce qui a poussé à envisager la modulation du microbiote comme moyen de prévention des allergies. [175]

❖ Probiotiques et prébiotiques : définitions

Les études montrent largement l'influence bénéfique de l'introduction de certaines souches de bactéries lactiques sur la flore intestinale. En réalité, il faut distinguer les effets attribuables à l'introduction dans le tube digestif de [176] :

- **Probiotiques** : suppléments alimentaires contenant des bactéries vivantes qui, ingérées en quantité suffisante, peuvent être bénéfiques pour l'hôte en améliorant l'équilibre de sa flore colique de par leur capacité à coloniser le tube digestif. Cette définition inclue les laits fermentés traditionnels ;
- **Prébiotiques** : substrats oraux non vivants qui affectent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance ou l'activité de certaines bactéries du colon. Il peut s'agir de certains composants du lait maternel ou encore du produit de fermentation de certaines souches de bactéries lactiques.

❖ Le système immunitaire intestinal [174]

La réponse immunitaire intestinale est généralement localisée dans la muqueuse via les **lymphocytes intra-épithéliaux** et ceux de la **Lamina propria** qui forment ainsi deux compartiments immunitaires distincts.

De plus, les cellules épithéliales contribuent aux défenses de l'organisme de par :

- Leur capacité à **sécréter des peptides antimicrobiens** ;
- Leur capacité à **sécréter du mucus** par les cellules calciformes éloignant ainsi les micro-organismes ;
- Leurs **jonctions serrées** qui assurent l'intégrité de la barrière intestinale relativement imperméable ;

Dans l'intestin grêle, les plaques de Peyer, présentes de façon croissante du duodénum à l'iléon, sont constituées de nombreux foyers lymphoïdes B et T, lieux d'une stimulation antigénique intense.

❖ Rôle du microbiote dans l'immunité

Il est de plus en plus clair qu'un partenariat précoce s'établit après la naissance via la colonisation progressive de l'intestin par des bactéries et que les interactions qui en résultent sont nécessaires au développement du système immunitaire local et systémique. [180]

Ainsi, l'homéostasie intestinale repose sur un équilibre entre le microbiote et le système immunitaire associé à la muqueuse qui, s'il est perturbé pourrait être à l'origine de troubles. [174][178]

En plus de l'effet non-immunologique positif du microbiote tel que la **diminution** de la **perméabilité** de la **muqueuse intestinale** face aux organismes pathogènes (empêchant leur implantation dans le tractus digestif et donc leur translocation dans la circulation sanguine) [171], il semblerait que la présence de certains probiotiques ait un effet **immunomodulateur** au niveau **local** et **systémique** par différents mécanismes étudiés dans une multitude de travaux sur des modèles animaux :

- De nombreuses souches de bactéries augmenteraient la libération de certaines cytokines anti-inflammatoires (Facteur de Croissance Transformant (TGF)- β et IL-10); [174][178]
- Le **butyrate** produit par certaines bactéries serait l'un des médiateurs diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires ; [174]
- Certaines souches **améliorent la réponse immune humorale** par augmentation de la production d'IgA... [174][178]

Il sera important de noter que cette réponse aux probiotiques est à la fois **souche-spécifique** (stimulant différents mécanismes cellulaires), **dépendante** du **statut immunologique** de l'hôte et de la **variabilité structurelle** observée entre les microbiotes des individus. [171]

De plus, les mécanismes moléculaires à l'origine de l'immunomodulation des probiotiques sont mal connus, ils résulteraient de l'interaction entre molécules de la surface bactérienne et cellules intestinales.

❖ Rôle du microbiote dans la survenue de la DA chez l'enfant

La théorie hygiéniste

La théorie **hygiéniste** suppose que l'augmentation rapide de la prévalence de l'atopie dans le monde est dû à un **déficit dans la stimulation de la réponse immunitaire** causé par une **diminution de l'exposition** aux microbes au début de la vie de l'enfant [177][180]. Or, la source d'exposition microbienne la plus précoce et massive est associée à l'établissement de la flore intestinale et on sait déjà qu'elle est influencée par de nombreux éléments [139][173][180] :

- Le **mode d'accouchement** : les enfants nés par césarienne ont une colonisation retardée pour les anaérobies par rapport aux enfants nés par voie basse et une plus faible diversité de leur microbiote ;
- **L'alimentation** : Le lait maternel contient, en plus d'autres composants bioactifs (enzymes, facteurs de croissance, cytokines, immunoglobuline...) de nombreux facteurs influençant la croissance des bifidobactéries et les nourrissons alimentés avec des laits industriels auraient un microbiote plus complexe et proche de celui de l'adulte moins bénéfique chez le nouveau-né ;
- L'utilisation généralisée des antibiotiques...

Microbiote et maturation de l'immunité vers le mode « atopique » [172][174][175][177][178]

Les études cliniques et expérimentales montrent que les bactéries commensales du microbiote intestinal jouent un rôle crucial dans le développement de la réponse allergique par la stimulation de l'immunité et la modulation de l'équilibre Th1/Th2 [178] suggérant donc que l'équilibre des bactéries endogènes intestinales est en partie responsable de la maturation de l'immunité vers le mode « non atopique » [177] et donc que les altérations de la flore intestinale néonatale précéderaient le développement de l'atopie [174].

L'établissement du microbiote chez le nouveau-né, phénomène complexe et dépendant de nombreux facteurs, est donc une étape essentielle se faisant en parallèle de la maturation du système immunitaire [172][174] et dont une modification de la cinétique favoriserait le développement d'allergies [175][177].

❖ Intérêt potentiel des probiotiques dans la stratégie thérapeutique de la DA [117][175][179]

Les recherches cliniques et investigations biologiques pratiquées au cours des deux dernières décennies montrent que **l'allergie alimentaire** joue un rôle pathogène net dans la survenue de la DA puisque environ 40% des nourrissons et jeunes enfants affectés par la DA présentent une allergie alimentaire [179].

Les allergènes les plus fréquemment mis en cause (œuf, lait, blé, soja, arachide) sont présents dans tous les aliments d'origine industrielle et leur **éviction**, si elle promet une amélioration, poserait malgré tout un problème de **carence** indéniable [117][179]. Le problème doit donc être abordé différemment et c'est dans cette optique que s'inscrit l'immunomodulation préventive des probiotiques sur la microflore intestinale.

Si les travaux de recherches continuent à se multiplier afin de savoir si l'administration de probiotiques chez la femme enceinte et/ou le nourrisson au cours de sa première année de vie serait capable d'influencer le cours de la DA, il existe une trop grande hétérogénéité entre les études (administration de doses différentes par plusieurs voies) pour conclure sur l'établissement d'un protocole standard optimal [175]. Des effets positifs sur plusieurs modèles d'allergie alimentaire ont été observés mais il existe trop peu de références sur l'efficacité dans l'asthme ou la DA [175] et c'est pourquoi les recommandations actuelles vont plus dans le sens d'une **éventuelle prévention primaire** que d'un traitement curatif mais la voie des probiotiques restent un axe de recherche important [117].

V-7-2-2-2-L'homéopathie

Les rares études d'efficacité de l'homéopathie dans la dermatite atopique sont **contradictoires** et l'absence de preuves scientifiques n'incite donc pas à recommander son usage [117]. Son intérêt réside dans son absence totale d'effets secondaires et si un traitement doit être initié c'est à l'issue d'un interrogatoire permettant d'aboutir à un traitement individualisé pour chaque patient atteint de DA.

V-7-2-2-3-La phytothérapie

Différentes huiles riches en acide gras essentiels (AGE) : oméga 6 et oméga 3 ont été utilisées dans le traitement de la DA afin de palier au déficit lipidique retrouvé au cours de la maladie. [117][120]

Des analyses sont nécessaires pour clarifier leur intérêt dans la prise en charge de la DA puisqu'il n'existe pas de travaux randomisés concernant l'efficacité de ces huiles en application topique et le peu d'étude sur l'intérêt d'une supplémentation orale ont surtout démontré leur inaction dans l'amélioration des symptômes ou la prévention de la maladie. Ainsi, en raison de l'inefficacité suggérée dans la littérature, la conférence de consensus ne recommande pas leur utilisation, quel qu'en soit l'origine et la dose. [117][118][120]

V-7-2-2-4-Les cures thermales

Il existe de nombreux centres de cure thermale en France et autant d'eaux thermales différentes, aussi bien dans leurs propriétés physiques que chimiques [109][117]. Cependant, en dépit de leur popularité, il n'y a **pas d'arguments scientifiques pour les recommander** en l'absence d'études démonstratives [117]. Elles peuvent cependant constituer une **aide transitoire** pour le patient et sa famille dans les formes sévères et, en particulier, en pédiatrie afin de dédramatiser la situation [133].

V-7-2-2-5-Les médecines d'exercice particulier

De nombreux patients ont recours à des médecines d'exercice particulier telles que l'**acupuncture** parce qu'ils estiment que les traitements conventionnels font preuve d'un manque d'efficacité ou comportent trop d'effets secondaires. Le jury de la *conférence de consensus* estime qu'à l'absence de preuve scientifique vient s'ajouter le côté douloureux de la pratique et qu'elle ne doit donc pas être conseillée.

Il faut, au contraire, lutter contre ces médecines parallèles, trop souvent tentées par les familles désespérées. [117][120]

V-7-2-2-6-Les herbes chinoises

Les préparations topiques à base d'herbes chinoises et autres extraits végétaux présentent des **EI** allant de simples nausées à des complications bien plus graves telles que hépatite aiguë, néphropathie sévère, syndrome de Stevens-Johnson...) [117][120] incitant alors à **vivement déconseiller leur utilisation**. [117]

V-7-3-L'éducation thérapeutique

V-7-3-1-Définition et mise en place

❖ Définition

La DA étant une affection chronique multifactorielle pouvant avoir un fort impact sur la qualité de vie son approche nécessite donc une prise en charge pluridimensionnelle à la fois sur le plan médical, psychologique et environnemental et c'est dans cette logique que s'inscrit l'éducation thérapeutique (ET), au travers de l'entretien thérapeutique. Son but étant de permettre au patient de s'autonomiser en acquérant et en maintenant les compétences dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique, de l'aider à comprendre sa pathologie, son traitement et d'établir une véritable collaboration pour lui permettre d'assumer ses responsabilités dans sa propre prise en charge. [182][184]

La difficulté étant qu'il ne s'agit pas de seulement prescrire des connaissances mais plutôt d'en **faciliter un apprentissage intentionnel** [183]. Si éduquer signifie transmettre utilement ses compétences, le terme d'accompagner serait donc plus juste et moins professoral.

Face à la complexité des traitements parfois responsable d'une réticence des patients, à l'augmentation de la prévalence des pathologies chroniques, à la prolongation de la durée de vie, **l'ET se développe et se généralise de plus en plus** [183]. Face à cet essor le pharmacien a pleinement son rôle à jouer et la prise en charge de ne se limitera donc pas à l'ordonnance.

En France, l'ET a obtenu son caractère officiel au moment de son inscription au Code de la Santé Publique (CSP) donnée par la loi Hôpital Patient Santé Territoire (HPST) en 2009, introduisant, pour la première fois, un **cadre législatif** à son développement.

❖ Une méthodologie centrée autour du patient grâce à des professionnels formés

L'ET sous-tend donc un échange interactif avec le patient qui doit être défini en terme d'activité et de contenu, organisé dans le temps et réalisé par divers moyens éducatifs [182] afin d'aboutir à une démarche structurée en 4 étapes :

- Le **diagnostic éducatif**, en s'appuyant sur les besoins et l'environnement du patient, son vécu, l'évaluation de ses compétences déjà acquises, de son expérience de la pathologie, de sa réceptivité et de ses ressources personnelles et sociales afin de définir des priorités d'apprentissage adaptées au profil éducatif et culturel du patient ainsi qu'au stade d'évolution de sa pathologie ; [182][183]
- Le **contrat négocié** visant à l'élaboration d'un programme basé sur un référentiel consensuel élaboré par la SFD ; [182]
- La **mise en œuvre** ; [182]
- L'**évaluation des acquis**. [182]

L'ET s'inscrit dans une dynamique de prise en charge des patients et permet de motiver les équipes autour d'un projet pluriprofessionnel [118]. La définition d'un entretien thérapeutique passe par :

- La **formation** des professionnels de santé à la démarche via des organismes spécialisés ; [182]
- Des échanges **scientifiquement fondés** (recommandations professionnels, littérature scientifique...) enrichis par le retour des patients et de leurs familles. [182]

V-7-3-2-Intérêt dans la prise en charge

❖ Place dans la stratégie thérapeutique

L'alliance entre le soignant, le soigné et son entourage permet une thérapeutique optimale sur le plan de l'efficience dont plusieurs études ont clairement montré l'impact qu'elle a sur la DA par le retentissement positif sur le score clinique SCORAD. [117][183][184] Améliorant, de ce fait, la comorbidité, la qualité de vie et, finalement, le cout de prise en charge de la pathologie [183].

En se développant parallèlement aux soins, elle a donc sa place dans la stratégie thérapeutique grâce à :

- L'aide qu'elle apporte au patient pour **mieux vivre sa maladie** et en **éviter les complications** ;
- La nécessité, inhérente à l'application de traitements locaux, de **compétences d'auto-évaluations** et d'**auto-soins** nécessitant une participation éclairée et active du patient ; [183]
- L'acquisition par le patient et son entourage de **connaissances suffisantes** pour **comprendre** et **adhérer** à la prise en charge afin de diminuer les échecs thérapeutiques liés à un manque d'observance consécutif à la difficulté des malades à utiliser des compétences dans la vie quotidienne ; [183]
- La possibilité de mettre en évidence une **vulnérabilité psychologique** ou des troubles psychiques (anxiété, stress...) pouvant être présents d'emblée ou apparaître au fil du temps. [182]

Elle s'adresse tout particulièrement aux patients :

- **Atteints de DA modérée à sévère** ;
- Qui présentent une **non-adhésion aux conseils consensuels** ;
- Pour qui la **prise en charge thérapeutique ne semble pas adaptée**.

❖ Les maisons de l'atopie [118][184][185][187]

C'est dans ce contexte qu'ont vu le jour les maisons de l'atopie en France (Nantes, Paris, Montpellier, Lyon) [118][184][185] organisées généralement au sein même des hôpitaux ou, plus rarement, en ville par les libéraux ou dans les stations thermales.

Elles mêlent infirmières spécialisées dans l'éducation, psychologues et médecins de diverses disciplines afin d'unir leurs voix pour répondre aux problématiques de la DA [118][183] et permettre, au cours de consultations individuelles ou d'ateliers collectifs sur des thèmes précis [183], de [118]:

- **Dédramatiser** par la compréhension de la maladie et de son évolution ;
- **Comprendre l'intérêt d'un traitement** bien conduit ;
- **Comprendre l'importance du respect des conseils** prodigués par les professionnels de santé ;
- Poser toutes les **questions** restées en suspens pour le patient.

Toutefois elle ne doit pas être exclusivement réservée aux centres spécialisés mais s'intégrer aux pratiques professionnelles [117] avec la contrainte de posséder des compétences doubles : à la fois médicales et pédagogiques [182][183].

V-7-3-3-L'éducation thérapeutique de la dermatite atopique

V-7-3-3-1-Compréhension et adhésion au traitement

L'incompréhension de la maladie est parfois étayée d'une culpabilité parentale due à l'aspect héréditaire de la DA [185]. Le premier point est donc l'information, expliquer qu'il s'agit d'une pathologie dont les causes sont génétiques et immunologiques mais qu'il n'existe pas de « gène de l'eczéma » [185]. Les mots « sécheresse », « barrière cutanée » et « inflammation » doivent être expliqués [185] parfois à l'aide de moyen ludique accessible à l'enfant [184].

Il faut également être sûr que le patient a pleinement conscience que la DA est une **affection chronique**, nécessitant un traitement prolongé dont l'objectif n'est pas la guérison mais l'amélioration des symptômes et qu'aucun traitement n'est véritablement curatif [139]. Il faudra alors parler de l'évolution habituelle et envisager avec précautions les évolutions moins courantes.

Dans ce sens, il est important d'insister sur la nécessité et l'intérêt des **soins locaux quotidiens**, indispensables pour soulager et restaurer la barrière cutanée cruellement endommagée chez les patients atopiques. La sous-utilisations des émoullients et la peur des DC sont des attitudes qui nuisent à l'efficacité de la prise en charge. L'exemple de l'utilisation des corticoïdes inhalés dans le traitement d'une pathologie liée : l'asthme peut s'avérer utile pour persuader que ce traitement local est en fait l'équivalent d'un traitement de fond. [139]

De plus, les traitements sont généralement considérés comme chronophages, désagréables à appliquer pour les spécialités remboursées (de par leur texture grasse) et trop chers pour celles qui ne sont pas prises en charge. Il faudra alors mettre en évidence la **diversité des formes galéniques** et des **spécialités** qui existe.

V-7-3-3-2-Lutte contre la corticophobie [139][183][185]

La première cause d'échec thérapeutique dans la DA est la corticophobie, très souvent due à une mauvaise connaissance, voire une **confusion** entre les effets indésirables des DC et ceux de la corticothérapie orale. C'est pourquoi, pour les patients réticents, il faudra s'assurer de leur adhésion préalable au traitement afin d'éviter ce problème d'observance et donc :

- Etre en mesure d'**évaluer**, face à une prescription de DC, le **ressenti** et les connaissances du patient ;
- **Eviter le discours dogmatique**, il est admis que le message scientifique n'est pas une solution face au désaccord de l'opinion du patient ;
- Rappeler la **position centrale** des DC dans la stratégie thérapeutique ;
- **Rassurer** sur le fait qu'après un demi-siècle d'utilisation de DC nous sommes pleinement conscient du faible risque d'effets secondaires et que leur survenue est majoritairement liée à un mésusage : les DC, lorsqu'ils sont employés judicieusement, ne sont pas néfastes chez les enfants ;
- Faire **comprendre la supériorité des effets bénéfiques** attendus par rapport aux EI potentiels.

V-7-3-3-3-Les mesures de la vie quotidienne

L'éducation thérapeutique doit être centrée sur le patient, concerner sa vie quotidienne et savoir faire face à la possible lassitude pouvant entraîner une négligence des soins.

❖ **Les mesures d'hygiène de la peau**

Afin de faciliter la compliance, ces mesures doivent être simples et ne pas venir compliquer la vie de tous les jours, il s'agira donc de transformer les gestes de la vie quotidienne à éviter en gestes à adopter :

Gestes à éviter	Gestes à adopter
Le produit	
Utiliser un savon « basique » avec un pH élevé et/ou une formule trop parfumée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Utiliser un gel lavant hypoallergénique adapté à la peau en fonction de l'âge. Les bases lavantes douces sont les syndets, les pains surgras sans savon (Xeracalm® A.D, Lipikar®...) ▪ Limiter l'application de nettoyeurs à risque de sensibilisation de contact (conservateurs, parfums, antiseptiques locaux...)
Superposer les applications de produits	Adopter un produit par le test d'usage et ne plus en changer
	Aucune raison de recommander les additifs à l'eau du bain (huile...)
Le bain	
Bain long	Un bain court ou, au mieux, une douche, l'hyperhydratation favorisant le dessèchement
Toilettes répétées	Toilette quotidienne
Température de l'eau trop élevée	Eau tiède (maximum 37°C), une température élevée augmente la sécheresse et risque de « réactiver » l'inflammation
	Eviter l'eau trop calcaire qui dessèche la peau
La pratique	
Utiliser un gant de toilette	Se laver avec les mains est moins irritant et apporte moins de bactéries
Sécher la peau en frictionnant	Sécher la peau en tamponnant avec une serviette douce afin d'éviter les frottements sera moins irritant
	Appliquer les émoullients après la toilette
	Couper les ongles courts afin de limiter le risque de surinfection lié au grattage des lésions.

Tableau 31 : Les gestes à éviter et ceux à adopter pour l'hygiène de la peau atopique [117][118][139][186]

Basés sur des habitudes, ces conseils ne reposent pas sur des données validées. [117]

❖ **Les mesures vestimentaires** [109][117][139]

- Eviter le port de textiles irritants (laine, synthétique) et préférer les textiles bien tolérés (lin, coton, soie, polyester à fibres fines...). Penser à ces recommandations pour ce qui est du linge de lit. Ces considérations étant le reflet du frottement plus ou moins important entre le tissu et la peau ;
- Privilégier le port de manches longues afin de limiter l'exposition des zones irritées ;
- Aucune recommandation chez l'enfant n'est établie en ce qui concerne l'utilisation des lessives et assouplissants, en l'absence d'impact chez l'adulte atopique et sous réserve d'un bon rinçage. Le problème des assouplissants parfumés sera à envisager sous l'angle d'une possible dermatite de contact ;
- Eviter le port de bijoux en chrome ou nickel, susceptibles de déclencher une réaction allergique.

❖ **Les autres mesures** [117][139][186]

- Il faudra veiller à éviter, à plus forte raison chez l'enfant atteint de DA, le tabagisme passif.
- En dehors des phases aiguës de poussées il n'y a pas de raisons d'éviter un bain en piscine. Toutefois, en raison des propriétés irritantes du chlore et du risque d'assèchement de la peau qui en découle, il est conseillé de se rincer correctement à l'eau douce suivi de l'application d'un émoullient.
- La chambre à coucher ne doit pas être trop chauffée ni trop sèche, car cela favoriserait le prurit et l'hyperhidration augmenterait le phénomène de macération au niveau des plis.

❖ **Concernant les pneumallergènes** [111][117][139]

Si une sensibilisation aux acariens est souvent retrouvés dans la DA, il est difficile de déterminer avec certitudes le rôle des allergènes inhalés dans la genèse de la pathologie [117]. Les travaux réalisés ne permettent pas de connaître l'exacte influence des pneumallergène sur les poussées de DA, rendant superflu les mesures de prévention secondaire et tertiaire. On pourra malgré tout conseiller :

- **Laver régulièrement les linges de lits** ainsi que tout ce qui accumule aisément des acariens ; [139]
- Eliminer poussières et poils d'animaux dans la chambre à coucher et les espaces de vie ; [139]
- Procéder à une ventilation quotidienne de l'habitation pour contrôler l'humidité ; [139]
- Eviter tapis et moquette dans les chambres ainsi que les peluches dans le berceau ou le lit ; [139]
- Fermer les fenêtres en période pollinique maximale en particulier les jours secs et chauds ; [139]

Le faible niveau de preuve et la discordance entre les résultats des différentes études ne permettent pas de réellement conclure sur la **responsabilité de la présence d'un animal** dans le domicile sur la survenue de la maladie. Il n'est toutefois pas préférable de faire l'acquisition d'un animal domestique si l'enfant souffre de DA. [117][139]

De manière générale, il est conseillé d'éviter les aéroallergènes les plus communs sur une base probabiliste et préventive [111].

V-7-3-3-4-Le régime alimentaire et l'éviction

La relation entre DA et allergie alimentaire est souvent évoquée. Toutefois, la prescription systématique d'un régime d'éviction conduit avant tout à une carence nutritionnelle sans pour autant avoir d'intérêt en terme de prévention primaire, secondaire ou tertiaire. [117][179]

Prévention primaire chez la femme enceinte,

Les régimes d'éviction alimentaire afin de prévenir une DA chez l'enfant sont difficiles à suivre et les résultats ne sont pas prouvés. Il n'ont donc pas d'intérêt dans la prévention primaire de la DA. [117]

Prévention primaire chez le nouveau-né à risque,

Il apparaît que l'allaitement maternel pendant au moins 3 mois diminue le risque d'apparition d'une DA et est donc recommandé, sans régime alimentaire particulier pour la mère. A noter qu'un allaitement mixte n'augmente pas le risque et que le lait de soja n'a aucun intérêt en terme de prévention primaire. [117]

Prévention secondaire chez le nourrisson,

Il n'y a pas d'études valables concernant l'influence d'un changement systématique de lait sur la DA. Si l'enfant est allaité le diagnostic d'une allergie alimentaire à l'un des aliments ingérés peut être évoqué. En raison de la variabilité des usages il n'existe pas d'accord professionnel concernant la prévention secondaire chez un nourrisson atteint de DA. [117]

Prévention secondaire et tertiaire après l'allaitement,

Les aliments les plus souvent incriminés sont le lait, l'œuf, les arachides, le soja et le blé. L'éviction d'un allergène ne sera justifiée que si son rôle est clairement identifié dans la survenue d'une réaction allergique [117]. Si, avant, on conseillait une diversification alimentaire relativement lente et tardive [111][117], les dernières études montrent que l'introduction d'aliment dès la 17^{ème} semaine favoriserait la tolérance [118].

On retiendra que l'éviction des allergènes (pneumallergènes et allergènes alimentaires) n'entraînera, au mieux, qu'une **amélioration discrète des symptômes** et ne permettra pas de modifier de façon significative l'affection.

V-8-La dermatite atopique sévère et les traitements d'exception

V-8-1-Définition de la dermatite atopique sévère

Une définition consensuelle est difficile. En effet, la sévérité repose sur un certain nombre de paramètres :

- **Objectifs** : étendue et intensité des poussées, absence de réponse aux traitements utilisés ; [117]
- **Subjectifs** : retentissement psychologique sur la qualité de vie du patient et de sa famille. [117]

De plus, ces mesures d'évaluation de la sévérité ne sont pas uniformes puisqu'il n'existe pas de score validé prenant en compte tous ces paramètres et permettant d'établir une valeur seuil pour le diagnostic de la DA sévère. Certaines études utilisent des scores numériques d'intensité comme le SCORAD, d'autres des scores d'étendues, des échelles visuelles analogiques ou encore des échelles de qualité de vie et parfois même de simples évaluations subjectives par le patient et sa famille. [188]

Avant de considérer l'éventualité d'une forme sévère il faudra s'assurer que la prise en charge initialement mise en place est optimale : adhésion et compréhension du traitement, observance... [117]. Si elle s'avère correcte, d'emblée, ou après mise en place de mesures de correction, on parlera de DA sévère.

Un avis spécialisé sera nécessaire et impératif afin de décider de mesures thérapeutiques difficiles, souvent hors AMM, justifiées par la gravité de ces cas rares d'échecs des soins locaux. [117]

V-8-2-Les traitements d'exception

V-8-2-1-La photothérapie

❖ Définition

On définit l'infrarouge (IR) pour des lumières de longueurs d'ondes supérieures à 800nm, et l'ultraviolet pour des longueurs d'ondes inférieures à 400nm : les UVA sont proches du spectre visible, entre 320 et 400nm et les UVB se situent entre 290 et 320nm [189]. Bien qu'invisibles, elles ne sont pas dénuées d'effets biologiques [189]. Si les IR ont essentiellement des effets thermiques négatifs dans le cadre de la DA [189], la photothérapie, elle, est un terme générique pour désigner le traitement des pathologies (souvent dermatologiques) par les rayons UV artificiels [191]. Cependant, il faut distinguer :

- La **photothérapie** à UVB à émission spectrale très étroite (UVB-TL01), UVB spectre large, association UVA-UVB spectre large ou UVA-UVB spectre étroit ; [133][191][192]
- La **PUVathérapie** qui consiste à associer une irradiation par UVA avec la prise orale ou l'application percutanée de Psoralène®(méladinine) qui sera alors phototransformé en peroxyde agissant sur de nombreuses structures du derme superficiel et de l'épiderme : fibres de collagènes, parois des vaisseaux... [189] Entraînant alors une photosensibilisation maximale en 2 à 4 heures disparaissant en 6 à 12 heures [190].

❖ Effets indésirables

	Photothérapie UVB	Puvathérapie	Conduite à tenir/commentaires
Dans l'immédiat	Les effets destructeurs sur les cellules se traduisent par une sensation de prurit, de chaleur, de rougeur s'apparentant à un coup de soleil et disparaissant rapidement	Erythème phototoxique plus profond et plus permanent car il atteint d'avantage le derme superficiel	-Utilisation d'un agent émoullit après la séance ; -Utilisation d'une crème protectrice solaire sur les zones exposées jusqu'à 8 heures après la séance (PUVathérapie) ; -L'efficacité n'oblige pas à se rapprocher des doses érythémateuses (0,8 fois la dose érythémale n'a pas de meilleurs résultats qu'à une dose 2x moindre)
		Kérato-conjonctivite	Port de lunettes de protection opaques aux UV au cours de la séance et consécutivement à la séance (PUVathérapie) jusqu'à 8H après en cas de prise orale de Psoralène®
Sur le long terme		Nausée, gastralgie en cas de prise orale	Ne pas prendre à jeun
	Risque de vieillissement cutané précoce et induction de réaction de défense et de protection avec hyperplasie épidermique et épaissement de la CC.	Stimulation mélanocytaire et altération des CL d'où un risque accru de cancer cutanés (environ 12% des patients traités [190]) apparaissant, en moyenne, 8 ans après	Surveillance très prolongée en post-traitement

Tableau 32 : Principaux EI en cas de photothérapie et puvathérapie et conduite à tenir [189][190][191][192]

❖ **Contre-indications et précautions d'emploi** [189][190][192]

La photothérapie/PUVAthérapie est contre-indiquées chez :

- Les sujets déjà exposés à d'autres mutagènes ou médicaments photo-sensibilisants (dont amiodarone, quinolones, sulfamides...) ; [189][190][192]
- La femme enceinte ou allaitante en cas de prise de psoralène ; [190]
- Les sujets présentant des antécédents de mélanomes, carcinomes cutanés. [190]

Il sera également important d'insister sur le fait que les agents photo-sensibilisants en particulier les cosmétiques (parfums par exemple) sont formellement à proscrire avant une séance et toute prise médicamenteuse devra faire l'objet d'une évaluation de compatibilité par le médecin.

❖ **Intérêt dans la DA sévère**

L'utilisation thérapeutique des rayonnements du soleil était déjà mentionnée dans les manuscrits anciens et, aujourd'hui encore, la compréhension des mécanismes thérapeutiques n'a été que partiellement appréhendée. [191]

Une multitude de dermatoses bénéficie des effets de la photothérapie ou PUVAthérapie et les essais cliniques comparatifs entre ces différentes techniques permettent de discerner plus clairement les indications relatives à chacune d'elle (psoriasis, vitiligo, certaines lésions idiopathiques...). [190][191][192]

L'efficacité clinique dans le traitement de la DA a été prouvée dans de nombreuses études comme étant favorable et permettant l'alternance avec les traitements classiques. [117][133]

Ce sont généralement soit les UVB à spectre étroit (TL01) soit une association UVA1-TL01 ou encore les UVA1 seuls, qui sont utilisés puisqu'ils ont l'avantage d'être bien tolérés et de montrer une rapidité de réponse intéressante. [117][192]

Chez les enfants entre 8 et 10 ans on pourra utiliser les associations UVA-UVB ou TL01. [117]

❖ **Modalités d'utilisation**

Les résultats sont variables et peuvent aller de la disparition totale des lésions (on parle alors de « blanchiment ») jusqu'à une simple atténuation. [192]

Le traitement pourra être renouvelé si besoin mais sans être répété indéfiniment en raison de sa toxicité. [190]

Au vu des effets indésirables sur le long terme, il a été convenu suite aux études de suivi sur de très grandes cohortes que les doses d'UV doivent être adaptées au phototype du patient :

- Aucune utilisation chez les sujets de phototype I (Roux) ; [190]
- Utiliser avec prudence chez les sujets de phototypes II (Blond à carnation très claire) ; [190]
- Pas plus de 1000 joules/cm² en dose cumulée chez les sujets à peau claire ; [190]
- Pas plus de 2000 joules/cm² chez les sujets à peau mate ; [190]
- Ne pas dépasser un total de 200-250 séances, quel que soit la photothérapie utilisée. [192]

Pour le traitement de la DA, il n'existe pas encore de protocole standardisé et on utilise souvent les mêmes que ceux décrits pour le psoriasis, à savoir, 20 à 25 séances à raison de 2 à 3 par semaine. [189]

Cependant, en pratique, ces traitements sont réalisés par les dermatologues, avec du matériel homologué [133] et la lourdeur de l'équipement entraîne une faible densité de cabines en France, réparties de façon inégale, rendant alors encore marginale la prescription de cette méthode. [117][189]

❖ **Remboursement**

Toutes les photothérapies sont des actes thérapeutiques et sont, par conséquent, inscrits à la nomenclature des actes médicaux et donc remboursables aux assurés sociaux sous condition d'un accord préalable avec la sécurité sociale. [133][192]

V-8-2-2-Les immunosuppresseurs

L'utilisation des immunosuppresseurs en dermatologie n'a fait que croître au cours des dernières années. Ils ne seront envisagés en traitement symptomatique de la DA que dans de rares cas sans pour autant permettre une guérison ni changer le terrain atopique.

❖ La ciclosporine

La ciclosporine (Néoral®) possède une AMM dans le traitement des poussées de DA sévère réfractaire de l'adulte [194] pendant une durée maximale de 6 mois en raison des risques rénaux et d'hypertension artérielle et à la condition d'une prescription initiale hospitalière [111][133].

Son absence d'AMM chez l'enfant est mise en opposition avec les conclusions de certaines études montrant de bons résultats et une bonne acceptabilité du produit avec un temps de traitement court (6 à 12 semaines) justifiant son utilisation dans la DA sévère de l'enfant [117][193] mais en respectant des règles strictes de prescription [117]. Il sera alors important de rappeler aux parents qu'il ne s'agit pas d'un traitement curatif mais qu'il **permettra de passer les caps difficiles**. [111][133]

Une autre étude réalisée par *Bert Jones (et al.)* a montré qu'un **traitement d'entretien** à des doses moyennes de 3mg/kg/jour a entraîné une diminution significative des scores lésionnels de la DA, le problème majeur étant la survenue de rechute observée à la diminution des doses et à l'arrêt du traitement. [193]

❖ L'Azathioprine

L'azathioprine (Imurel®) est un immunosuppresseur à action cytotoxique de la famille des analogues des bases puriques agissant principalement sur les lymphocytes T mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques [194] entraînant donc un risque de myélosuppression à l'origine de sa non-utilisation dans le traitement de la DA sévère de l'adulte [117].

De plus, trop peu d'étude sont faites pour préconiser son utilisation chez l'enfant. [117]

❖ Autres immunosuppresseurs

Une étude fait état de la non-infériorité du methotrexate par rapport à la ciclosporine mais d'autres schémas thérapeutiques doivent être envisagés afin de conclure quant à son utilisation ou non dans le traitement de la DA sévère. [195] Quelques études rapportent l'amélioration de certains cas de DA sévères traités par des injections sous cutanées d'interféron gamma mais au prix de rechutes précoces à l'arrêt et d'effets indésirables fréquents inhérents au produit (syndromes pseudo-grippaux, myalgies, malaises...) [193] ne permettant donc pas de le recommander chez l'enfant. [117]

V-8-2-3-Les autres traitements

❖ Corticothérapie générale

La corticothérapie par voie orale ou injectable doit être évitée [117]. En effet, elle ne permet pas comme dans l'asthme des traitements courts efficaces sans rebonds et les effets secondaires sont constants. [139]

❖ Anti-Leucotriènes

Une seule étude a montré une diminution significative de la sévérité de la DA sans modifications de la surface atteinte ni amélioration de la qualité de vie. Ils ne constituent pas un traitement de la DA sévère et leur place dans la prise en charge de la DA reste à préciser. [117]

❖ Immunoglobulines polyvalente

Le coût, les risques et la nécessité d'hospitalisations répétées ne permettent pas de préconiser ce traitement dans la DA sévère de l'enfant en dépit de résultats observés encourageants. [117]

❖ Thérapie ciblée et perspectives thérapeutiques [138]

Aucune thérapie ciblée n'est actuellement approuvée dans la DA malgré des données d'efficacité dans certains essais cliniques sur l'omaluzimab, le rituximab, les anti-TNF α et le tocizilumab. La plus avancée actuellement est le dupilumab (anticorps monoclonal humanisé anti-IL4/IL3) dont l'intérêt est déjà avéré dans l'asthme et vient de faire ses preuves en terme de tolérance et d'efficacité dans la DA modérée à sévère au cours de deux essais de phase III. Le tofacitinib et les anti-IL17 sont en cours d'évaluation dans la DA.

En résumé, seuls la photothérapie et la ciclosporine peuvent être envisagés dans le traitement de la DA sévère sous réserve d'une information orale et écrite des risques inhérents à ces traitements [117].

L'absence d'études comparatives ne permettant pas de conclure à la supériorité de l'un par rapport à l'autre, le choix devra se faire sur des critères individuels propres à chaque patient (âge, pathologie(s) associée(s)...), de la faisabilité et du résultat de la discussion avec le malade et/ou ses parents. [117]

VI-L'eczéma de contact allergique

Deuxième grande cause d'eczéma après la DA [198], la dermatite de contact est un terme générique désignant une réaction cutanée face à l'exposition à une substance allergisante (haptène) ou irritante. On distingue donc :

- **L'eczéma de contact allergique**, très proche de la DA en terme de mécanisme d'action, il se définit comme l'apparition spontanée de lésions cutanées dues à une sensibilisation à des haptènes présents dans l'environnement et directement en contact avec la peau. Elle est le résultat d'une réaction d'hypersensibilité retardée. [196][198]
- **L'eczéma de contact irritatif** (ou dermite d'irritation), lié à l'exposition à des produits irritants physiques et/ou chimiques, il ne fera pas intervenir de mécanismes allergiques d'hypersensibilités et se développera sans faire intervenir l'immunité lymphocytaire T spécifique. De plus, il ne se manifestera pas sous la forme de vésicules. [196]

VI-1-Physiopathologie

Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire faisant suite à l'exposition à une molécule **exogène non immunogène par elle-même** : un haptène [198]. La physiopathologie se déroulera donc suivant deux phases similaires à la DA :

❖ La phase de sensibilisation

Phase asymptomatique évoluant dans un espace-temps hétéroclite pouvant aller de quelques jours à plusieurs années, elle correspond à :

- La pénétration de l'haptène au niveau de la peau suivi de son association avec une protéine constituant ainsi l'allergène complet ; [198]
- La prise en charge du complexe ainsi formé par les CL qui vont ensuite subir des modifications cellulaires et membranaires leur permettant de migrer par voie lymphatique vers les cellules paracorticales des ganglions lymphatiques après avoir traversé la membrane basale et migré à travers le derme ; [196][198]
- La maturation des CL au cours de leur migration leur permet d'activer les lymphocytes T naïfs et la différenciation en lymphocytes T effecteurs et mémoires circulants qui pourront retourner vers l'épiderme en cas de réintroduction de l'antigène. [198]

❖ Phase d'expression

Une fois le sujet sensibilisé, le tableau clinique se révélera en l'espace de 24 à 48 heures après un nouveau contact avec l'haptène (plusieurs contacts sont parfois nécessaires) [198]. Elle correspond à :

- La prise en charge de l'haptène par les kératinocytes et les CL, permet le recrutement, **dans le derme**, des lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'allergène et exprimant, à leur surface, des molécules de domiciliation permettant leur extravasation (CLA) ; [196][198]
- La production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T CD8+ de type Th1 (IL-2 et TNF- α essentiellement) entraîne le recrutement des cellules mononucléées inflammatoires responsables du phénomène clinique et histologique caractéristique des lésions d'eczéma de contact : spongieuse (œdème dissociant les kératinocytes et aboutissant à la formation de vésicules intra-épidermiques) et exocytose épidermique (infiltrat de cellules mononucléées entre les kératinocytes). [196][198]
- Les kératinocytes produisent aussi des cytokines (IL-1, IL-6, TNF- α ...). [198]

L'eczéma de contact est donc une hypersensibilité cellulaire retardée de type Th1 du fait du profil des cytokines sécrétées par les lymphocytes T spécifiques de l'allergène. Il s'oppose donc à la DA qui possède une phase de d'expression dépendante de lymphocytes Th2 (IL-4, IL-5, IL13). [198]

VI-2-Tableau clinique et diagnostic

VI-2-1- Diagnostic clinique positif

Le diagnostic positif se fera sur l'identification clinique de la forme typique de l'eczéma de contact en prêtant une attention particulière à la diversité de ses formes cliniques, parfois évolutives, en prenant également en compte la notion d'emplacement des lésions (formes topographiques) et présentera parfois une symptomatologie particulière (formes symptomatiques) permettant ainsi de différencier certaines manifestations particulières de la pathologie.

En plus de l'observation clinique, le diagnostic positif se fera sur la base d'un interrogatoire à la recherche de l'étiologie de la dermatose prenant en compte l'histoire de l'exposition aux agents incriminés.

VI-2-1-1-Formes typiques

❖ L'eczéma aiguë

Il se déroule en quatre phases successives souvent intriquées les unes dans les autres et accompagnées d'un prurit plus ou moins important :

- **Phases érythémateuse** : placards érythémateux à contours émiétés, localisés initialement de façon précise sur la partie de la peau directement en contact avec l'allergène ; [197]
- **Phase vésiculeuse** : correspond à l'apparition de vésicules à liquide clair pouvant parfois confluer pour former des bulles ; [197][198]
- **Phase suintante** : due à la rupture spontanée des vésicules ou secondaire au grattage ; [198]
- **Phase crouteuse** : fait suite au dessèchement local avant que ne débute la desquamation suivie d'une guérison sans cicatrices. [197][198]

❖ Les différents stades possibles de l'eczéma allergique de contact

L'eczéma allergique de contact peut présenter différents stades en fonction de la dissémination de l'allergène et les manifestations cliniques associées seront alors différentes :

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Localisation de l'allergène	Site d'application	Dissémination par voie lymphatique.	Dissémination par voie hématogène pouvant se manifester à partir du site d'application de l'allergène ou à partir d'allergènes ingérés ou injectés chez un patient déjà sensibilisé
Manifestations	Les symptômes sont strictement limités à l'endroit même de l'application et sont typiques d'un eczéma aiguë	Le site d'application est atteint mais la proche périphérie également ainsi que les zones cutanées correspondant à la voie lymphatique afférente	Les lésions sont généralisées, symétriques et souvent érythémato-vésiculeuses
Principaux allergènes	Tous	Antibiotiques topiques	Teintures capillaires, métaux (nickel), DC

Tableau 33 : Manifestations cliniques en fonction de la dissémination de l'allergène et principaux allergènes en causes [208]

Une **réactivation systémique** d'un eczéma de contact liée à l'introduction par voie générale (ingestion, inhalation, injection) chez un sujet préalablement sensibilisé par voie topique est possible : il s'agit d'une variante clinique non exceptionnelle de l'eczéma de stade 3 dénommée : « réactivation systémique d'une dermatite allergique de contact ». Il se peut que l'allergène ingéré ne soit pas identiquement le même que celui qui a précédemment entraîné la sensibilisation mais n'être qu'un allergène chimiquement croisé sur le plan allergologique. L'éruption sera alors généralisée et symétrique. [199][208]

VI-2-1-2-Formes cliniques

VI-2-1-2-1-Formes chroniques

Normalement, après éviction de l'allergène, la guérison est spontanée en 7 à 15 jours [197]. Mais si ce dernier persiste, le passage à la chronicité donne une peau sèche, épaisse, sensible, desquamant en fines squames avec un prurit permanent [197], on peut alors observer :

- **L'eczéma lichénifié** donne une peau épaisse, quadrillée, pigmentée ; [198]
- **L'atteinte chronique des extrémités** (paumes et plantes) réalise une Kératodermie palmo-plantaire avec des lésions souvent fissuraires et hyperkératosiques ; [197][198]

VI-2-1-2-2-Formes topographiques

La dermatite de contact pourra présenter une clinique particulière en fonction de sa localisation, en particulier au niveau de l'œil ainsi qu'au niveau de la plante des pieds et paume des mains.

❖ Au niveau de la surface oculaire : conjonctivite, blépharite ou eczéma typique des paupières

Les dermites de contacts sont souvent localisées au niveau des paupières et pour cause, la peau y est fine et située sur une zone découverte donc fortement exposée aux allergènes de l'environnement [199]. Dans la majorité des cas, il s'agit de dermite d'irritation induite par un topique et dépendant de son pH, sa liposolubilité ou encore sa concentration. Cependant, on estime qu'entre 40% et 50% de ces dermites sont d'origine immunoallergique. [199]

Toutefois, l'appellation « conjonctivite allergique » n'est pas constituée d'une simple entité clinique mais regroupe des pathologies avec des mécanismes différents aussi bien d'un point de vue physiopathologique que d'un point de vue des mécanismes d'hypersensibilités [200]. On distingue, entre autres : la conjonctivite allergique aiguë, la conjonctivite allergique perannuelle, la conjonctivite allergique saisonnière... [200] Elles sont souvent associées à une atteinte de la paupière qu'il s'agisse d'une inflammation ou de lésions palpébrales de grattage secondaires au prurit engendré par la conjonctivite allergique. [199][200]

La **conjonctivite allergique de contact** se manifeste soit :

- Rarement, de manière brutale, par un œdème, un larmoiement clair, un prurit important, parfois associé à une conjonctivite papillaire. L'atteinte est souvent bilatérale sauf dans le cas où l'allergène est manuporté. Elle est parfois associée à une rhinite. Ces formes aiguës, évocatrices de réactions d'hypersensibilités immédiates peuvent parfois se pérenniser et prendre l'aspect de kérato-conjonctivites chroniques ou de conjonctivites folliculaires et il sera alors plus compliqué d'en trouver l'étiologie. Elle concernerait 1/3 des atteintes oculaires professionnelles ; [199]
- Plus fréquemment, elle fait suite à une réaction d'hypersensibilité retardée et se manifeste donc par un eczéma des paupières uni ou bilatéral associé à un œdème périorbitaire et une discrète blépharite et/ou conjonctivite avec larmoiement clair peu abondant et une sensation plus ou moins importante de corps étrangers et de brûlure pouvant faire penser à une insuffisance lacrymale. [199][200]

L'eczéma de contact typique des paupières se manifeste par un important œdème péri-oculaire avec érythème, éruption vésiculeuse suintante puis croûteuse. Le prurit est intense et l'atteinte est bilatérale avec une prédominance pour la paupière supérieure. [199][200] L'importance de l'œdème ne doit pas faire porter à tort un diagnostic d'œdème de Quincke [197][199].

❖ L'eczéma sur la paume des mains et la plante des pieds

L'épaisseur de la couche cornée freine ici la rupture des vésicules qui prennent alors un aspect de grains de riz [197] durs, profondément enchâssés dans la peau et très prurigineuses. [196]

VI-2-1-2-3-Formes symptomatiques

- ❖ **L'eczéma nummulaire** réalise des lésions érythémato-vésiculeuses en placards arrondis de quelques centimètres de diamètre rappelant la forme d'une pièce de monnaie ; [196]
- ❖ **La dyshidrose** est caractérisée par l'apparition de vésicules dures et enchâssées très prurigineuses des faces latérales des doigts et/ou des orteils. Ce tableau peut, non seulement, relever d'une sensibilisation de contact mais aussi être due à une DA, ou encore être une forme idiopathique à récurrence saisonnière de poussées généralement estivales survenant sous l'influence de différents facteurs. [134][196][198]

VI-2-1-2-4-Photoallergie

Lorsque la substance exogène n'induit un eczéma de contact qu'après irradiation par les rayons UV, on parle de photosensibilisation (à distinguer de la phototoxicité). Les lésions débutent et prédominent sur les zones photo-exposées (visage, dos des mains...). [196]

VI-2-2-Diagnostic différentiel

❖ La dermite d'irritation

Elle est fréquente sur les mains et secondaire à des agressions physiques ou chimiques directes qui ne nécessitent pas l'intervention de mécanismes immunologiques spécifiques d'un allergène. [198]

	Eczéma de contact	Dermite d'irritation
Lésions cutanées	Bords émiettés, vésiculeuses	Bords nets, pas de vésicules
Topographie	Peut déborder la zone de contact	Limité à la zone de contact
Symptomatologie	Prurit	Brûlure
Epidémiologie	Atteint une partie de la population en contact avec la substance incriminée	Atteint la majorité de la population en contact avec la substance incriminée
Tests épicutanés	Positif	Négatif

Tableau 34 : Eléments de diagnostic différentiel entre eczéma de contact et dermite d'irritation [196][198]

Attention toutefois car :

- Souvent, l'eczéma de contact peut venir compliquer une dermite d'irritation au cours de laquelle la **pénétration des allergènes est facilitée** [196].
- Lorsque l'eczéma des paupières passe à la chronicité, il s'avère plus discret, localisé aux canthus internes ou externes et devient alors difficile à différencier de la dermite d'irritation. [199]

❖ Dyshidrose

Il s'agit d'un tableau clinique dont l'eczéma de contact n'est que l'une des causes probables. [197][196]

❖ Dermatite atopique

Le jeune âge ne doit pas faire récuser un diagnostic de dermatite de contact et poser, par excès, un diagnostic de DA [196].

Chez l'adulte, un eczéma de contact généralisé sera difficile à distinguer d'une DA [198]. De plus, comme nous l'avons vu, l'association des deux pathologies est possible (on estime que le terrain atopique serait présent dans 30 à 50% des dermatites de paupières [199]) et il faudra alors y penser en cas de résistance de la DA aux traitements habituels bien conduits et rechercher la présence de lésions localisées à des endroits inhabituels. [109][197]

❖ Psoriasis

Les lésions érythémato-squameuses du psoriasis peuvent se présenter au niveau des paupières mais elles seront bien délimitées et associées à d'autres localisations précises (coudes, genoux...). [199]

❖ Œdème du visage

Le caractère lâche du tissu conjonctif et la grande finesse du tégument des paupières confèrent à cette localisation une particularité [199] dans le fait qu'en cas d'eczéma aigu, l'œdème est parfois tellement important qu'il est souvent confondu dans les diagnostics d'urgence avec :

- **Un œdème de Quincke** : pâle, indolore, sans prurit ni fièvre et souvent accompagné d'un urticaire et de troubles de la déglutition ou respiratoires.. [196][198][199]
- **Un érysipèle** : puisque le placard inflammatoire bien limité peut être recouvert de vésicules mais il est accompagné de fièvre, frisson et hyperleucocytose. [196][197]

Le diagnostic différentiel en cas d'œdème du visage doit également être fait avec le zona sur la présence de douleurs, vésicules hémorragiques et/ou croûteuses de localisation hémifaciale. [198]

VI-3- Recherche étiologique

La guérison et l'absence de rechute sont conditionnés par l'éviction de l'allergène incriminé qui doit donc faire l'objet d'une recherche draconienne basée à la fois sur l'examen clinique, un interrogatoire et des test épicutanés dont la pertinence devra être discutée. [198]

VI-3-1-Les moyens de recherche

VI-3-1-1-L'examen clinique : analyse de la topographie

La localisation initiale a valeur d'orientation diagnostique en permettant de préciser si ce site a un rapport direct avec l'agent responsable qui sera alors plus facile à cibler :

- Omphalique, lobe de l'oreille et poignet : sensibilité au nickel ; [197]
- Cou, aisselle : sensibilité à un parfum, une peinture, un aérosol ; [197]
- Pieds (atteinte symétrique) : oriente vers un constituant de la chaussure (chrome du cuir si présence de lésions sur le dos du pied, l'atteinte des plantes fera penser à un agent de vulcanisation du caoutchouc...). [197][198]

Cependant, plusieurs difficultés se posent :

- Les lésions, initialement corrélées avec le site de contact de l'allergène, auront ensuite tendance à se diffuser à distance et à se disséminer (Stade 2 de l'eczéma de contact) ; [196][208]
- Il se peut qu'une dermatite de contact s'accompagne d'éventuelles localisations secondaires qu'il conviendra de rechercher [196]. A titre d'exemple, 50 à 70% des cas d'eczéma des paupières sont concernés par l'association à d'autres lésions évocatrices [199] : leur présence au niveau du cou ou du décolleté pouvant faire évoquer une dermatite de contact au parfum, au niveau de la lisière du cuir chevelu on pensera à un produit capillaire... [199]
- L'eczéma observé peut être secondaire, par procuration, c'est-à-dire par transfert d'un autre site. L'allergène est alors véhiculé non intentionnellement : cet hétéro-transfert correspond à l'eczéma ectopique, faisant alors errer le diagnostic (application d'un topique à un enfant...). [196][199][208]

VI-3-1-2-L'interrogatoire : déterminer les circonstances d'apparition et la chronologie

❖ Les circonstances d'apparition

La diversité des modes d'application des allergènes peuvent freiner le diagnostic, on pensera à rechercher les **circonstances de déclenchement** qui peuvent être :

- **Directes** par application d'un topique cosmétique ou médicamenteux, poussant alors à questionner sur une éventuelle prise médicamenteuse, traitements locaux ou produits d'hygiène, parfums et cosmétiques utilisés avant l'apparition de la dermatose ; [198]
- **Indirectes**, par application d'un topique sur une zone proche ; [199]
- Par **action conjointe avec les rayonnements solaires** (photoallergènes) ; [196]
- Une **exposition systémique** à l'allergène (ingéré, inhalé ou injecté) après une sensibilisation préalable par voie topique ; [199][208]

Pour l'eczéma des paupières on pourra également penser à :

- L'exposition à des gaz, vapeurs, pulvérisations de gouttelettes... l'allergène est alors aéroporté ; [199]
- La possible corrélation avec une prise alimentaire. [200]

Il faudra donc veiller à faire préciser les **circonstances d'apparition des lésions**, retracer les activités ayant pu conduire à un contact avec un allergène soit au cours de ces dernières 24 heures soit en remontant jusqu'à quelques jours auparavant. [196][196][198] Penser :

- Aux travaux manuels domestiques : jardinage, bricolage, peinture, menuiserie... [196][197]
- A l'environnement professionnel : les activités répétitives qui s'y font sont souvent la cause de dermatite de contact. [196] Il faudra alors rechercher la notion de disparition lors des vacances.

❖ La chronologie

Il faudra mettre en avant les évolutions des lésions au cours du temps, leur éventuelle disparition pouvant coïncider avec l'arrêt d'une activité ou, au contraire, leur aggravation pouvant survenir lors d'un contact particulier. [198]

VI-3-1-3-Les tests épicutanés

Indispensables pour obtenir un diagnostic de certitude, les test épicutanés sont des tests de provocation cherchant à reproduire, à minima, la lésion de dermatite de contact en appliquant la substance potentiellement responsable directement sur la peau et selon une procédure bien codifiée.

❖ Réalisation

Ils sont réalisés en milieu spécialisé et à distance de la poussée (au moins 2 semaines). [197]

Chaque allergène (ou mélange d'allergène (=mix)) est contenu dans une seringue ou un flacon, à une concentration et dans un véhicule déterminé (vaseline le plus souvent) [201], il est alors déposé sur des supports comportant de petites chambres de tests (pastilles de 7 à 8mm fait d'un matériau inerte sur le plan allergologique) fixées sur des plaques produisant un effet occlusif et maintenues par un ruban adhésif habituellement sur le haut du dos (région paravertébrale) pendant 48 heures. [209]

Le choix de l'allergène testé est orienté par l'interrogatoire et l'examen clinique [198].

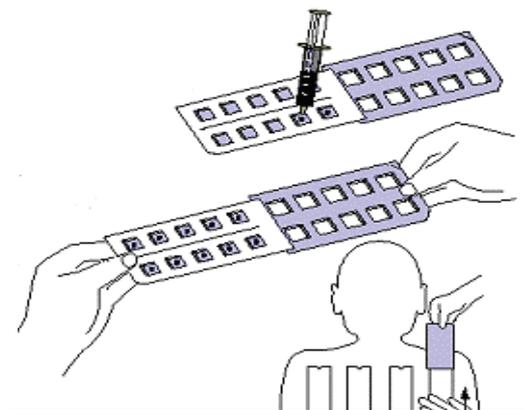


Figure 26 : Réalisation d'un test épicutané

Les tests épicutanés peuvent se faire sur la base de :

- La **batterie standard européenne** par l'*European Contact Dermatitis Research Group*, comprenant les substances les plus fréquemment mises en cause à la fois dans l'environnement professionnel et personnel des patients [204]. Elle est régulièrement modifiée et mise à jour. Une étude révèle qu'elle détecterait 37 à 73% des allergènes mis en cause [201] ;
- La **batterie spécialisée** orientée selon l'activité professionnelle (coiffure, peinture...); [197]
- Eventuellement, les produits particuliers utilisés et apportés par les malades (solaires, cosmétiques, produits de toilette, produits capillaires, désinfectants...). Cela s'avère de plus en plus utile au vue des études affirmant la nécessité de tester les patients avec ce dont ils ont réellement été en contact. [201]

❖ Recommandations à apporter aux patients [206]

Le patient ne doit pas :

- Prendre de bain ou aller à la piscine pendant la durée du test (48h), une douche est possible sans mouiller la région du dos ;
- Pratiquer d'activités physiques pour ne pas décoller les patchs ;
- S'exposer au soleil ;
- Appliquer un topique cutané (DC...);

❖ Lecture et interprétation des résultats

La lecture se fera :

- A 48 heures, 15 minutes après le retrait du test ; [206][207]
- A 72 ou 96 heures afin de détecter les réactions plus tardives, parfois même 7 jours après pour certains allergènes (DC). [207]

Les **résultats** sont une synthèse de l'analyse des lésions élémentaires :

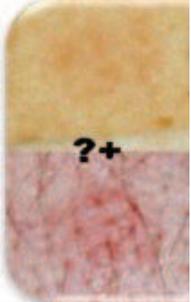
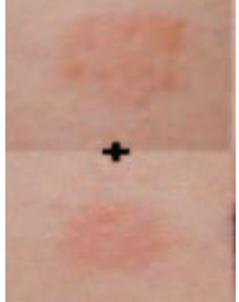
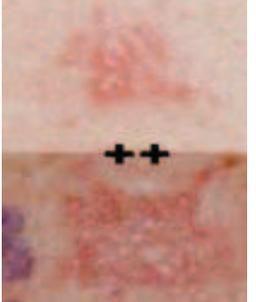
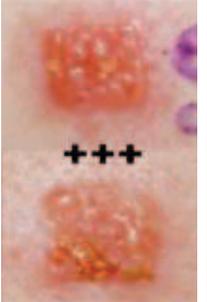
Réactions observées	Léger érythème	Peau identique à celle du témoin	Erythème infiltré	Erythème, papules et vésicules	Erythème, papules, vésicules nombreuses, confluentes	Simple irritation, à différencier de l'irritation particulière (placard érythémateux luisant)
Résultats	- / ? Réaction douteuse	- Réaction Négative	Positif + (Réaction faiblement positive)	Positif ++ (Réaction positive forte)	Positif +++ (Réaction très positive)	IR Irritation
Illustrations						

Tableau 35 : Lecture de la réponse cutanée aux tests standardisés [198][201][206][207]

A noter que :

- Un test très positif peut entraîner la positivité d'un autre test adjacent ; [207]
- Certains allergènes sont connus pour provoquer des réactions qui leur sont propres : irritative (chrome, cobalt), retardée pour les tests épicutanés des DC avec une réaction autour de la chambre d'application (cet « effet bordure » est dû à l'activité anti-inflammatoire des DC qui est plus effectif au centre qu'en périphérie de la zone)... [207]
- L'âge n'est pas une barrière à la réalisation des tests qui aboutiront, dans le pire des cas, à un faux négatif en raison d'une réactivité cutanée moindre, ce qui poussera donc, si les signes cliniques le suggèrent, à répéter l'opération quelques mois plus tard. [196]

❖ Pertinence des tests

L'interprétation des tests nécessite des précautions :

- Les réactions douteuses et celles faiblement positives(+) peuvent correspondre à une vraie allergie ;
- A l'opposé, les **faux négatifs** existent, n'éliminant donc pas formellement une allergie ; [197][201]
- Il faut prendre en compte le risque de **sensibilisation active** induite par la pose du test ; [201][202]
- Il existe des **réactions croisées**, attribuables au rapport de deux ou plusieurs allergènes avec des groupes chimiques qu'ils ont en communs : groupe de la paraphénylenediamine (teintures capillaires), groupe des parahydroxybenzoates (paraben) (conservateurs)...[196]

Il est donc indispensable de discuter de la pertinence des tests :

- L'allergène est-il présent dans l'environnement du patient ? [202]
- Une sensibilisation ancienne peut être sans rapport avec l'actuelle : la chronologie et la localisation des lésions sont-elles compatibles avec l'exposition ? [197][201][202]

Il pourra donc s'avérer nécessaire de tester un produit brut ou de faire un test d'usage. [197]

VI-3-2-Les principaux agents étiologiques

❖ La batterie standard européenne

Désignation	Exemples d'utilisation
Chrome (bichromate de potassium)	Tannage du cuir ; coloration ; peinture ; imprimerie ; coloration du bois ; inhibiteur de la corrosion dans les batteries ; retrouvé dans le ciment ...
P-Phenylenediamine	Tatouage éphémère ; colorant ; révélateur photographique ; teinture pour la coiffure et la fourrure ; caoutchouc ...
Thiuram mix	Mélange de substances utilisé comme additif pour les produits en caoutchouc afin de prévenir leur désagrégation, retrouvé dans les gants, les câbles, les manches d'ustensiles...
Neomycin Sulfate	Antibiotique à usage externe (médecine humaine), systémique (usage vétérinaire)...
Cobalt (métal, sels, oxydes)	Composition de nombreux alliages (aimants, ciments...), des colorants et pigments bleus ; souvent associé au nickel.
Benzocaïne	Anesthésique local utilisé dans les spécialités visant à diminuer les douleurs liées aux brûlures ou coups de soleil ; dans les crèmes anti-hémorroïdes ; certaines pastilles... Ce n'est généralement pas un allergène professionnel.
Nickel (métal et sels)	Allergène ayant la prévalence des test épicutanés positifs la plus élevée , métal ubiquitaire rentrant dans la composition de nombreux alliages (acier, inox...) ; très utilisé dans l'industrie ; pour certaines teintures...
Clioquinol	Agent anti-infectieux utilisé pour imprégner les bandages de coton afin d'en assurer une activité antimicrobienne...
Colophonium	Résine jaune issue de la distillation de la térébenthine, utilisé dans les verniss ; les encres d'impression ; les papiers ; les additifs de viscosité des colles ; les cosmétiques (mascare, rouge à lèvres, ombre à paupière) ; chaussures...
Paraben mix	Mélange de conservateurs utilisé dans les cosmétiques , préparations pharmaceutiques, savons liquides, baumes capillaires, mascaras , shampoings...
IPPD	Protection du caoutchouc contre l'oxydation...
Lanolin alcohol	Base de pommade dans les produits pharmaceutiques et cosmétiques...
Mercapto mix	Mélange de substance utilisées comme additifs pour les produits en caoutchouc pour prévenir sa dégradation. Ajoutées dans les gants, les câbles, les manches d'ustensiles...
Epoxy resin, bisphenol A	Résine utilisée dans les adhésifs, l'isolation électrique, les plastifiants...
Baume du Perou	Parfum gustatif du tabac, de boisson, de pâtisseries, de vins, de liqueurs, d'épices ; fixateur et fragrance en parfumerie ; utilisé pour durcir le savon ; dans certains produits dentaires...
4-tert-Butylphenolformaldehyde	Additif pour les bracelets de montre ou les chaussures ; colle de bricolage, contre-plaqué ; isolation ; huile moteur ; les encres ; le papiers...
2-Mercaptobenzothiazole	Retardateur dans les produits en gomme : chaussures, gants, habits en caoutchouc ; utilisé dans les adhésifs ...
Formaldehyde	Conservateur , antiseptique, utilisation multiple : germicide fongicide pour les légumes ; augmente la vitesse de coloration des tissus, conservation et agglomération de la gomme caoutchouc, antitranspirant en cosmétique, vernis...
Fragrance mix I	Mélange de différentes fragrances de produits parfumés
Sesquiterpenelactone mix	Parfumerie
Quaternium 15	Conservateur dans les crèmes (mains, visage...), shampoings, lotions...
Primin	Allergène primaire de la plante <i>Primula Obconica</i> : primevère.
Methylisothiazolinone	Encre d'imprimerie, savons, émulsion latex...
Budésotide	Corticostéroïde dans les préparations pharmaceutiques...
Tixocortol-21-Pivalate	Dermocorticoïde . Bon marqueur pour l'allergie de contact corticostéroïde groupe A.
Methyldibromo glutaronitrile	Conservateur utilisé dans les cosmétiques, adhésifs, émulsions latex, peinture...
Fragrance mix II	Mélange de 6 fragrances
Hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde	Fragrance utilisée dans les lotions alcooliques, les antitranspirants, les sticks déodorants, les adoucissants, les nettoyeurs de surface, les shampoings, les savons...
Methylisothiazolinone	Cosmétiques, shampoings, détergents...
Textile dye mix	Colorant trouvé dans les vêtements ...

Tableau 36 : Les principaux allergènes rencontrés dans les pays européens et exemples de leurs utilisations, d'après la batterie standard Européenne [202][203][204][205][210]

❖ Les allergènes professionnels [196][197][198][202]

Les lésions sont plus souvent rencontrées chez les hommes [196], débutent et prédominent au niveau des mains [197] et sont généralement sujettes à **amélioration dès l'arrêt du travail** [197][201].

- **Métiers du bâtiment** : Chrome (ciment), cobalt (peinture), résine époxy (colles, vernis, peintures), caoutchouc (gants, pneus), térébenthine (menuiserie, peinture)...
- **Coiffure** : Paraphénylènediamine (teintures), caoutchouc (gants) thioglycolate (permanentes), conservateurs et agents moussants (shampoings), nickel (instruments)...
- **Profession de santé** : Détergents, métaux, conservateurs, antiseptiques, anesthésiques locaux, sparadraps, acrylate des résines composites (prothésiste)...
- **Mécanique** : Lubrifiant, chrome, nickel, soudure...
- **Menuiserie** : Bois exotiques (teck, acajou)...
- **Agriculture (jardiniers, horticulteur, maraîchers...)** : Lactones sesquiterpeniques, gants...

❖ Médicaments topiques [196][198]

Les lésions débutent sur les zones d'applications. Penser :

- Néomycine ;
- Antiseptique ;
- Sparadrap (colophane) ;
- Baume du Pérou...
- DC, lorsque les lésions sont non améliorées voir aggravées malgré un traitement bien conduit ;

❖ Cosmétiques [196][198]

Les atteintes sont plus fréquentes chez les femmes et prédominent sur le visage :

- Parfum ;
- Conservateurs ;
- Excipients des laques, shampooings, déodorants...
- Baume du Pérou (rouge à lèvres, crème) ;
- Formaldéhyde (vernis à ongle, déodorant...)
- Teinture (paraphénylenediamine).

❖ Produits vestimentaires [198]

La topographie des lésions oriente sur les causes :

- Sur le tronc et les plis (colorants textiles, adoucissant, formol) ;
- Sur les pieds (cuir, colle des chaussures, caoutchouc) ;
- En regard des bijoux fantaisies, des accessoires (montre, bracelet, bouton de jean, ceinture) : nickel.

❖ Photoallergènes [196][197][198]

Lorsque un antigène, modifié par les UV, devient allergène. Les lésions débutent et prédominent sur les zones photo-exposées (visage, oreilles, dos des mains, décolleté...). On pensera :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- Phénothiazines ;
- Certains végétaux.

Le diagnostic se fera alors par photopatch-tests (patch-tests suivis d'une irradiation par des UV).

VI-4-Complications

En l'absence d'éviction de l'allergène, les lésions passent à la chronicité, pouvant aboutir à :

- La **surinfection** : L'impétiginisation est suspectée devant la présence de croutes jaunâtres parfois associées à des adénopathies avec possible fièvre. Peu fréquente, elle doit être distinguée des croutes succédant les lésions suintantes. [198]
- La généralisation progressive des lésions donnant une **érythrodermie**, l'érythème est alors disséminé, prurigineux, squameux ou vésiculeux avec insomnie, fièvre et frissons. A noter qu'elle n'est pas spécifique de l'eczéma de contact. [198]
- Un **retentissement socioprofessionnel** constituant un véritable handicap, en particulier lorsqu'il touche les mains. Il peut conduire à une adaptation du poste de travail ou une déclaration de maladie professionnelle indemnisable (voir VI-5-3). [198]

VI-5-Prise en charge

VI-5-1-Eviction de l'allergène

L'éviction de l'allergène est une condition non négociable de la guérison afin d'éviter le passage à la chronicité car il n'y a **aucune possibilité de désensibilisation** avec l'eczéma de contact. [198]

Toutefois, l'ubiquité de certains allergènes complique ce processus et explique le passage à la chronicité de certaines dermatites de contact [196]. Dans ce cas, il faudra envisager de porter une protection vestimentaire lorsque cela est nécessaire afin d'éviter tout contact (gants, manches longues...) comme, par exemple, lors des tâches domestiques (vaisselle, tâches ménagères, bricolage...) [198] éventuellement associé à l'application d'une crème hydratante (sans parfum et avec des agents conservateurs présentant le plus faible pouvoir sensibilisant possible) afin de bénéficier de son effet barrière [212].

De plus, penser que les bijoux fantaisies, attaches de boucles d'oreilles, ou encore les dos de montres peuvent être recouvert d'un vernis isolant tel que Isoclip®. [212]

Il sera primordial d'informer les patients sensibilisés à un allergène connu en leur remettant une liste des produits à éviter retrouvés aussi bien au niveau non professionnel que professionnel. [198]

VI-5-2-Traitements symptomatiques

❖ Traitement local

Les topiques contenant des antihistaminiques et anesthésiques, habituellement utilisés pour calmer les démangeaisons sont ici déconseillés en raison de leur propre potentiel allergisant. [212]

La pierre angulaire du traitement symptomatique est, une fois de plus, l'application de DC de niveau d'activité forte à très forte jusqu'à disparition de la lésion en choisissant la forme galénique la plus appropriée à la localisation (voir V-7-1-1) [198]. Si l'étendue des lésions ne justifie pas d'orienter vers une consultation médicale (nécessaire pour la prescription de DC de classe II ou supérieure indispensables lors des poussées aiguës) on pourra alors conseiller l'application d'hydrocortisone à 0,5% (cortapaisyl® par exemple) 2 fois par jour pendant 3 jours [212].

Penser à conseiller une crème hydratante à la fois apaisante et protectrice (Bariéderm® Uriage...) en prenant une précaution particulière pour l'eczéma des paupières avec une forme galénique adaptée : Topialyse® palpébrale SVR par exemple. [212]

❖ Pour le prurit

Un antihistaminique systémique peut éventuellement diminuer le prurit mais son efficacité sera modérée en raison de la faible implication de l'histamine dans le processus de démangeaison [198]. Dans ce cas, penser à mettre en garde sur les risques de vertiges et, plus rarement, de somnolence [38].

❖ En cas d'érythrodermie ou de poussée suraiguë

Un corticothérapie orale peut être envisagée (15 à 30mg/jour pendant trois à sept jours). [198]

❖ En cas d'impétiginisation

Une antibiothérapie générale sera nécessaire, sans pour autant retarder le traitement par DC. [198]

VI-5-3-Dans le milieu professionnel

L'eczéma de contact est la dermatose professionnelle la plus fréquemment déclarée dans les pays industrialisés puisqu'elle concerne 70 à 90% de celles-ci [211]. Les études évaluent son incidence annuelle entre 11 et 86 cas pour 100 000 employés [211].

La prévention et le suivi reposent sur des **mesures collectives** :

- Identification des agents irritants et allergènes de chaque poste de travail et leur éventuelle substitution,
- Automatisation de certains postes si possible ;
- Information sur les risques cutanés liés à l'utilisation de certains produits et enseignement des moyens de prévention (vidéos éducatives, affiches, enseignements...)
- Réduction de l'exposition à certains allergènes (diminution de l'utilisation des gants en latex pour les professionnels de santé).

Mais également sur des mesures **individuelles** et **médicales** :

- L'aménagement de l'activité professionnelle et du poste de travail en collaboration avec le médecin du travail avec, pour but, la réduction maximale du contact avec les irritants et allergènes auxquels le patient est sensibilisé (diminution du temps de travail en milieu humide,...) ; [198][211]
- L'éviction des contacts avec les substances sensibilisantes par le port de gants adaptés à l'activité et aux produits manipulés (longueur des manchettes, épaisseur, matériau) et de vêtements de protection dans les professions à hauts risques de sensibilisation de contact. [198]

A savoir que les eczémas de contact de causes professionnelles justifient un arrêt de travail, la réalisation de tests épicutanés ainsi que la possibilité de déclaration en maladie professionnelle indemnisable par le régime général de l'assurance maladie (au titre du tableau n°65) mais aussi par les régimes spécialisés. [196][211]

**Partie III : Orientation diagnostique des principales
lésions à collection liquidienne et conduites à tenir à
l'officine face aux principales dermatoses
vésiculeuses**

I-Tableaux des lésions à collection liquidienne, orientation diagnostique et conduite à tenir

La reconnaissance par le pharmacien des dermatoses rencontrées à l'officine est primordiale pour permettre d'orienter correctement le patient dans le parcours de soins. Celle-ci devra se faire sur la base d'un examen clinique et d'un interrogatoire ouvert le plus complet possible (Voir II-4-2).

Les tableaux suivants résument les principaux critères diagnostics, non seulement des six pathologies détaillées dans la partie II mais également des principales dermatoses à collection liquidienne rencontrées au comptoir, incluant donc les vésicules de survenue aiguë et/ou chronique, les pathologies bulleuses et pustuleuses.

Il sera alors fait état, pour chacune d'entre elles, des populations concernées, de l'aspect, de la localisation et du contexte d'apparition des lésions ainsi que des signes cliniques qui peuvent y être associés. La conduite à tenir sera alors abordée en précisant les cas spécifiques pour lesquelles une prise en charge à l'officine ne pourra pas se faire, ceci dans le but de faciliter la reconnaissance et la prise en charge de ces pathologies au comptoir.

I-1-Tableau des vésicules de survenue aiguë

	Population	Aspect	Localisation	Contexte	Signes associés	Orientation diagnostique	Conduite à tenir
Survenue Aiguë	Toutes	Vésicules regroupées en bouquet puis se dessèchent en formant une croûte jaunâtre	-Bordure externe de la lèvre. -Primo infection : muqueuse jugale, lèvres, gencives, parsemées de vésicules	-Contact direct -Facteurs favorisants (stress soleil, fièvre, traumatisme local)	-Sensation de picotement, prurit, tension, brûlure pré-éruption -Primo infection : fièvre, fatigue, gingivostomatite	Herpès labiale	immunodéprimés, poussées fréquentes, primo-infection, dissémination autour des yeux <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">Non ↓ Prise en charge en officine</div> <div style="text-align: center;">Oui ↓ CM</div> </div>
	Femmes jeunes essentiellement	Papules érythémateuses ou vésiculeuses	Décolleté, épaules, épargne le visage	Fait suite à une exposition solaire	Prurigneux	Lucite estivale	éruption étendue, bas âge, prurit +++ <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">Non ↓ Prise en charge en officine</div> <div style="text-align: center;">Oui ↓ CM</div> </div>
	Personnes âgées et/ou aux défenses immunitaires affaiblies et/ou ayant déjà contractés la varicelle	Vésicules à liquide clair groupées en bouquet sur fond érythémateux confluent parfois en bulles devenant ensuite croûteuses	Asymétrique : répartie en bouquet sur un territoire sensitif unilatéral, métamérique, localisation intercostal++	Evolve par poussée	Douleurs à type de brûlures, possibles algies neuropathiques post-zostériennes, possible syndrome infectieux (fièvre)	Zona	Immunodéprimé, femme enceinte, nourrisson, enfant, sujet >50 ans, sujet <50 ans avec facteurs prédictifs d'algies post-zostériennes, atteinte ophtalmique <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">Non ↓ Traitement symptomatique ↓ Pas d'améliorations → CM</div> <div style="text-align: center;">Oui ↓ CM</div> </div>
	Enfants++	Macules se transformant en vésicules en « gouttes de rosées » qui s'ombiliques avant de former une croûte	D'abord la tête puis s'étend au tronc en n'épargnant aucune zone (cuir chevelu, muqueuse...)	Epidémique	Fièvre, prurit ++	Varicelle	Nouveau-né, nourrisson, femme enceinte, immunodéprimé, sujet adulte <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="text-align: center;">Non ↓ Prise en charge en officine mais préférer une CM pour éviter les complications</div> <div style="text-align: center;">Oui ↓ CM</div> </div>
	Papules évoluant rapidement en vésicules éparses ou linéaires	Muqueuse buccale, plante des pieds, paume des mains, bords latéraux des doigts		Possible fièvre, céphalée, rhinite, maux de gorge, douleurs buccales et abdominales avec diarrhées	Syndrome Pieds-Mains-bouche	Prise en charge symptomatique, mais en raison du risque de complications, préférer une consultation médical	

I-3-Tableau des bulles [213][214][215][216]

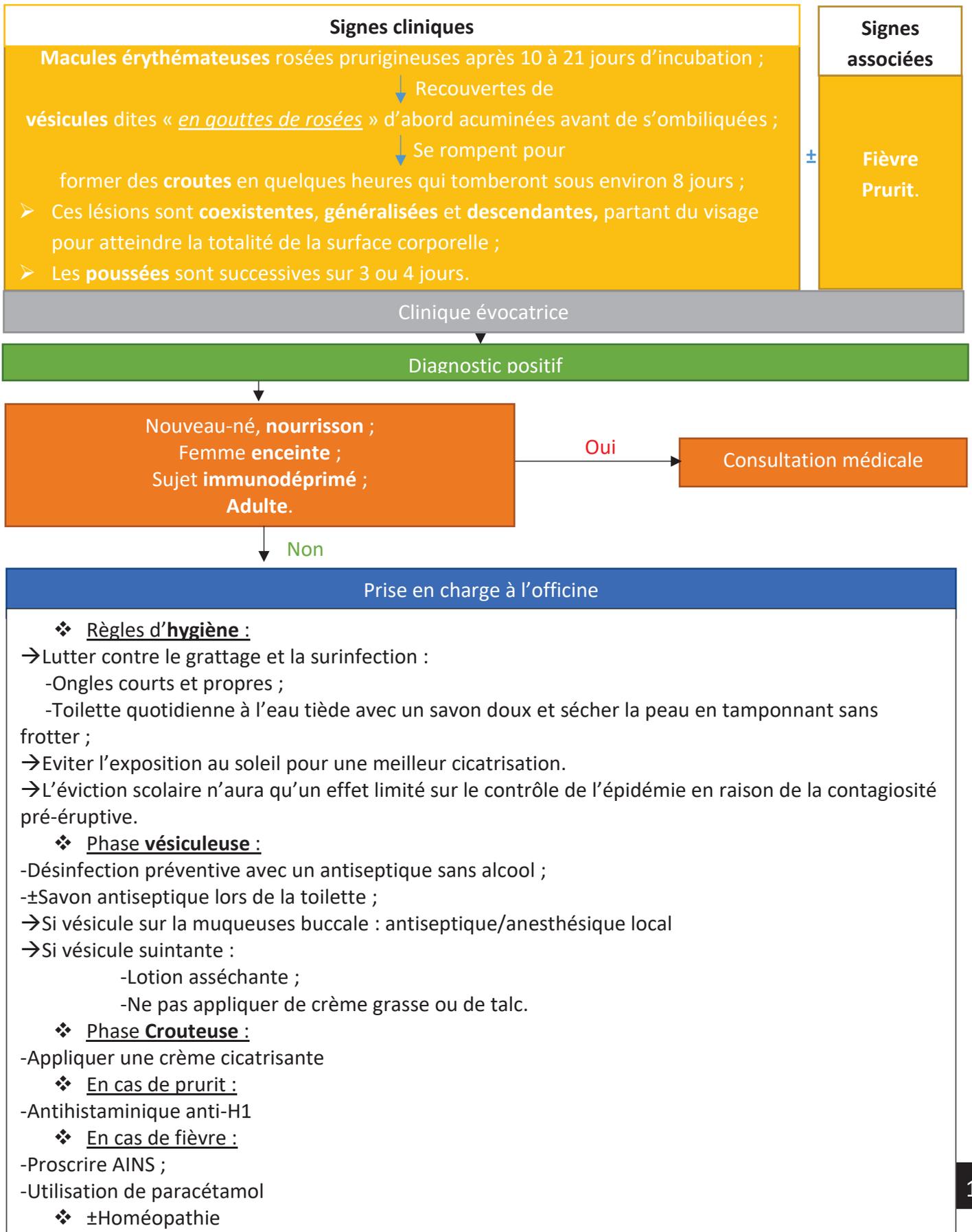
Population	Localisation	Contexte	Signes associés	Aspect	Orientation diagnostique	Conduite à tenir
Toutes		Exposition à une source de chaleur intense, une source électrique, un produit chimique caustique ou un produit adhérent (goudron, plastique...)	Douleur	Erythème sans cloque	Brulure du 1^{er} degré	<p>Nature</p> <ul style="list-style-type: none"> Chimique Electrique Produit adhérent Thermique <p>→ CM</p> <p>Thermique → 3^{ème} degré → CM</p> <p>Thermique → 1^{er} degré → Type de patient</p> <p>Thermique → 2^{ème} degré → Profond → CM</p> <p>2^{ème} degré → Superficiel → Type de patient</p> <p>Type de patient → Oui → CM</p> <p>Type de patient</p> <p>Nourrisson, enfant, personne âgée, diabétique, insuffisant rénal ou cardiaque, immunodéprimé, artériopathie</p> <p>↓ non</p> <p>Localisation</p> <p>Péri-orificielle, articulaire ou pli de flexion, tête, muqueuse</p> <p>↓ non</p> <p>Surface atteinte</p> <p>→ ≥ à la surface de ½ de la paume de la main → CM</p> <p>→ ≤ à la surface de ½ de la paume de la main → Prise en charge en officine</p>
				Phlyctène avec sérosité, sensibilité intacte	Brulure du 2nd degré superficielle	
				Phlyctène avec sérosité, peau blanche, mal vascularisée, peu sensible	Brulure du 2nd degré profonde	
				Peau beige, noirâtre, cartonnée, sèche et insensible	Brulure du 3^{ème} degré	
	Zones de frottements (surtout talons, pieds, mains...)	Frottement mécanique répété	Douleur	Erythème douloureux puis formation de phlyctène enfin le toit de la bulle s'arrache laissant une zone a vif	Ampoule	<p>Patient diabétique ; patient atteint artériopathie ; surinfection</p> <p>Non → Prise en charge en officine</p> <p>Oui → CM</p>
	Lèvre supérieure ++, joue, menton, cuir chevelu	Contagion Streptocoque Staphylocoque	Etat général conservé	Bulles à contenu clair puis purulent évoluant en croûtes jaunâtres groupées en placards	Impétigo	Consultation médicale en raison du risque de dissémination et du fort potentiel de contagiosité puis conseils associés en officine

I-4-Tableau des pustules [216][217][218][219][220][221]

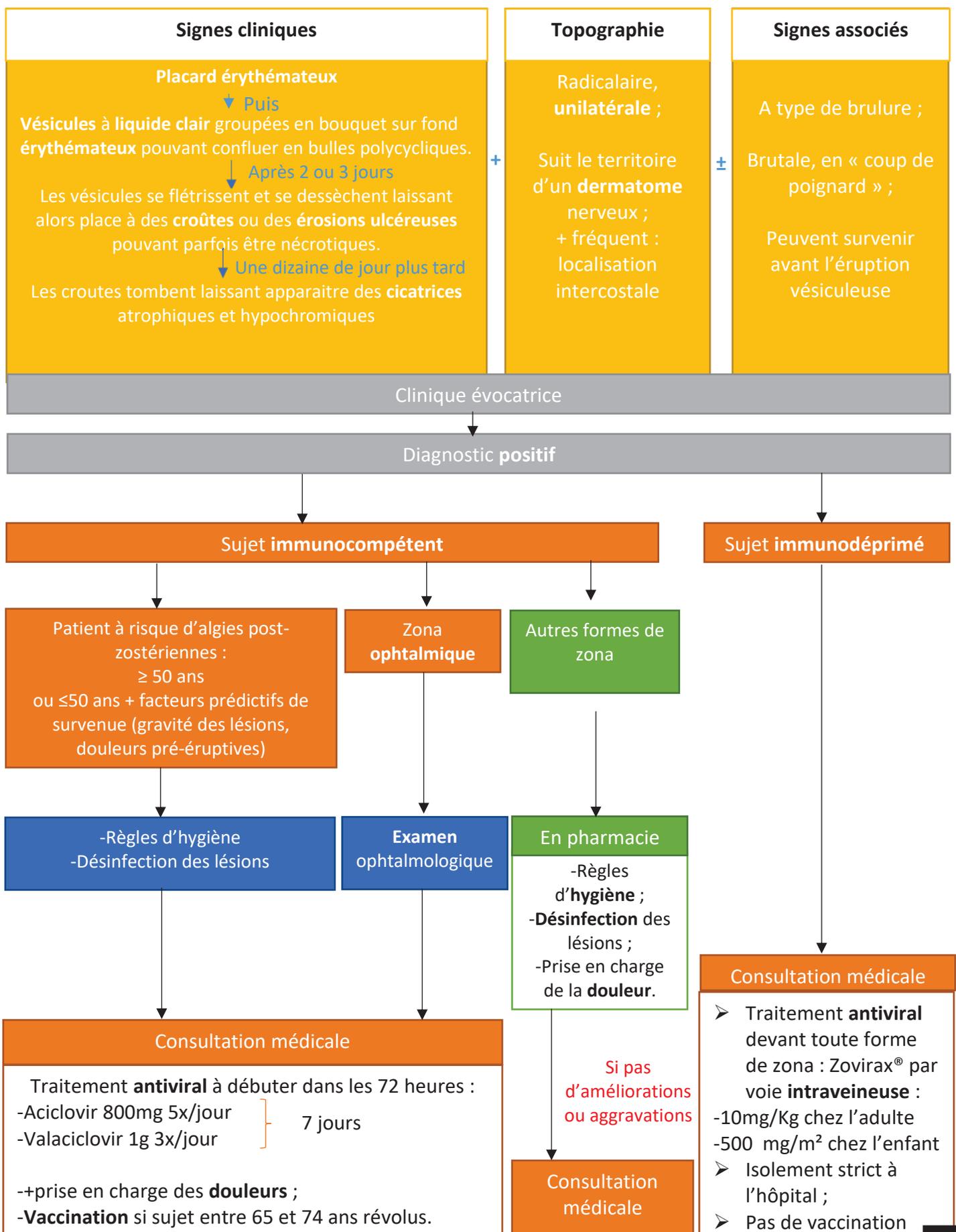
	Population	Localisation	Contexte	Signes associés	Aspect	Orientation diagnostique	Conduite à tenir
Lésion unique	Surtout adolescents et adultes jeunes (homme ++)	Centré sur un poil, zones pileuses sujettes aux frottements et/ou à la macération (barbes, aisselles, zone génital...)	Survenue brutale	Douleur intense et pulsatile, état général conservé	Nodule rouge, ferme évoluant en pustule jaunâtre sur fond érythémateux	Furoncle -En cas de chronicité : Furonculose -Si regroupement de furoncles sur des follicules contigus : Anthrax (+fièvre et hyperalgie)	Furonculose ; déficit immunitaire ; fièvre ; anthrax ; localisation labiale, aile du nez, centro-faciale, périnée = exposition au risque de dissémination ++ ↓ Non Prise en charge en officine → Absence d'amélioration en 48h → Oui ↓ CM
	Toutes	Centré sur un cil		Gonflement du bord libre de la paupière, douleur et gêne	Pustule à la base d'un cil	Orgelet ou Compère-Loriot =Furoncle du cil	Chirurgie récente de l'œil (moins de 3mois) ; douleur vive, apparition ≥ 48 h ↓ Non Prise en charge en officine → Oui ↓ CM
	Enfants ++	Plis (axillaires,...) Visage (contour des yeux), poitrine, jambes et/ou bras ; Regroupés en zone	Contagion	Prurit	Papules fermes de 1 à 6mm, couleur chair, ombiliquée contenant un liquide blanchâtre et adhérent	Molluscum Contagiosum	Avertir du caractère contagieux, préférer orienter vers une consultation médicale pour décider d'une stratégie thérapeutique (curetage cryothérapie, traitements chimiques locaux)
Lésions multiples	Adolescents au moment de la puberté, parfois adultes (sexe féminin ++)	Visage +++, cou, parfois extension au dos et au tronc.	Evolue par poussée sous l'influence de facteurs favorisants : -Production hormonale -Soleil -Médicaments (contraceptifs) -Stress -Alimentation	Hyperséborrhée sur le visage, le cuir chevelu et la partie supérieure du tronc Coexistence sur une même zone de : -papules -pustules -nodules durs, douloureux de diamètre ≥ 5mm -Kystes mobiles indolores de la couleur de la peau	Acné rétentionnel Acné inflammatoire superficiel = Acné papulo-pustuleux Acné inflammatoire profond = Acné nodulo-kystique	Possible cumul des lésions : Acné	-Comédons ouverts -Acné légère à modéré débutant -Acné nodulaire -Forme étendue -Acné rétentionnel ou inflammatoire ↓ Prise en charge en officine ← Puis CM

II-Résumé des conduites à tenir face aux principales dermatoses vésiculeuses

II-1-Conduite à tenir face à un cas de varicelle

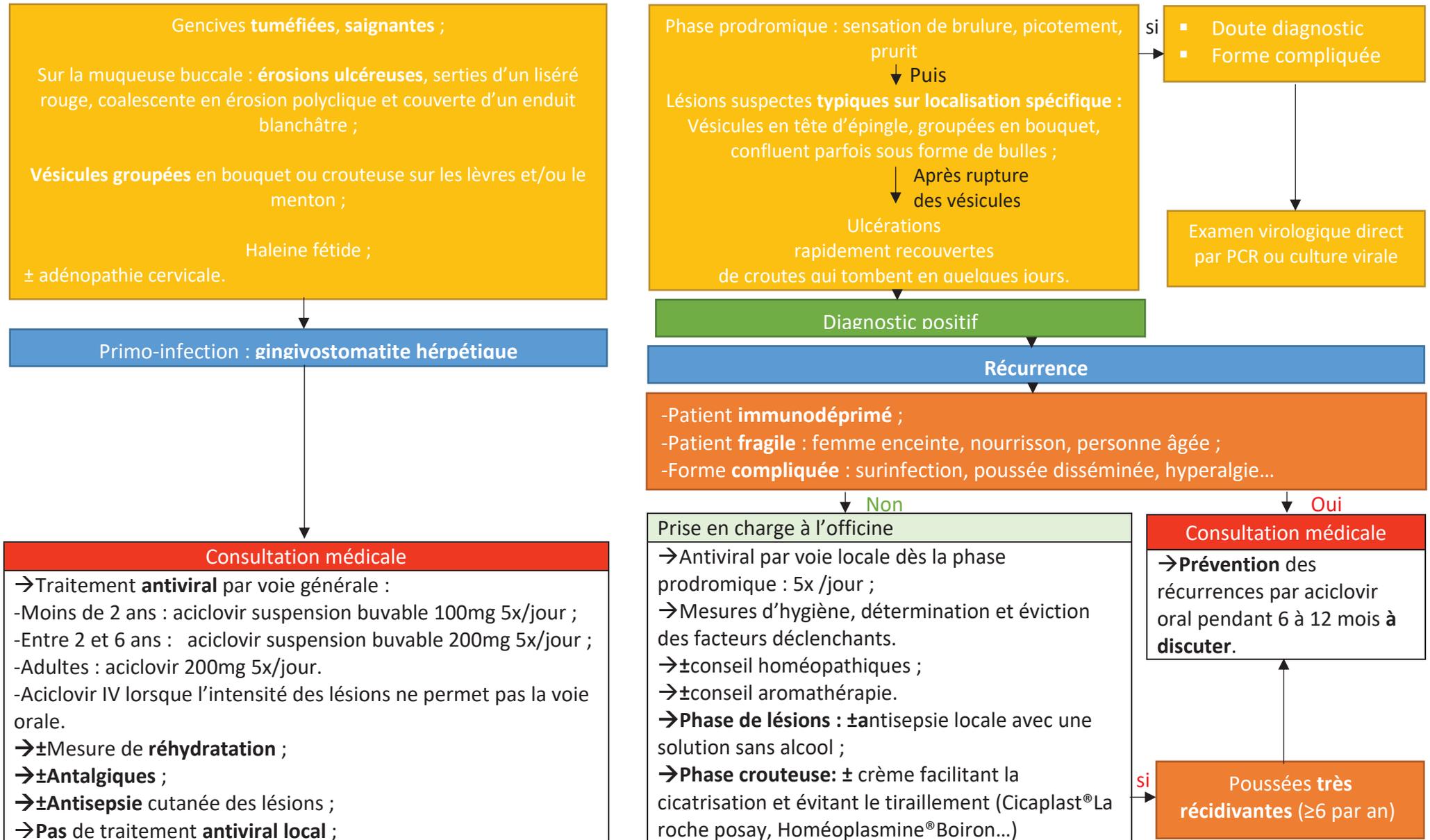


II-2-Conduite à tenir face à un cas de zona



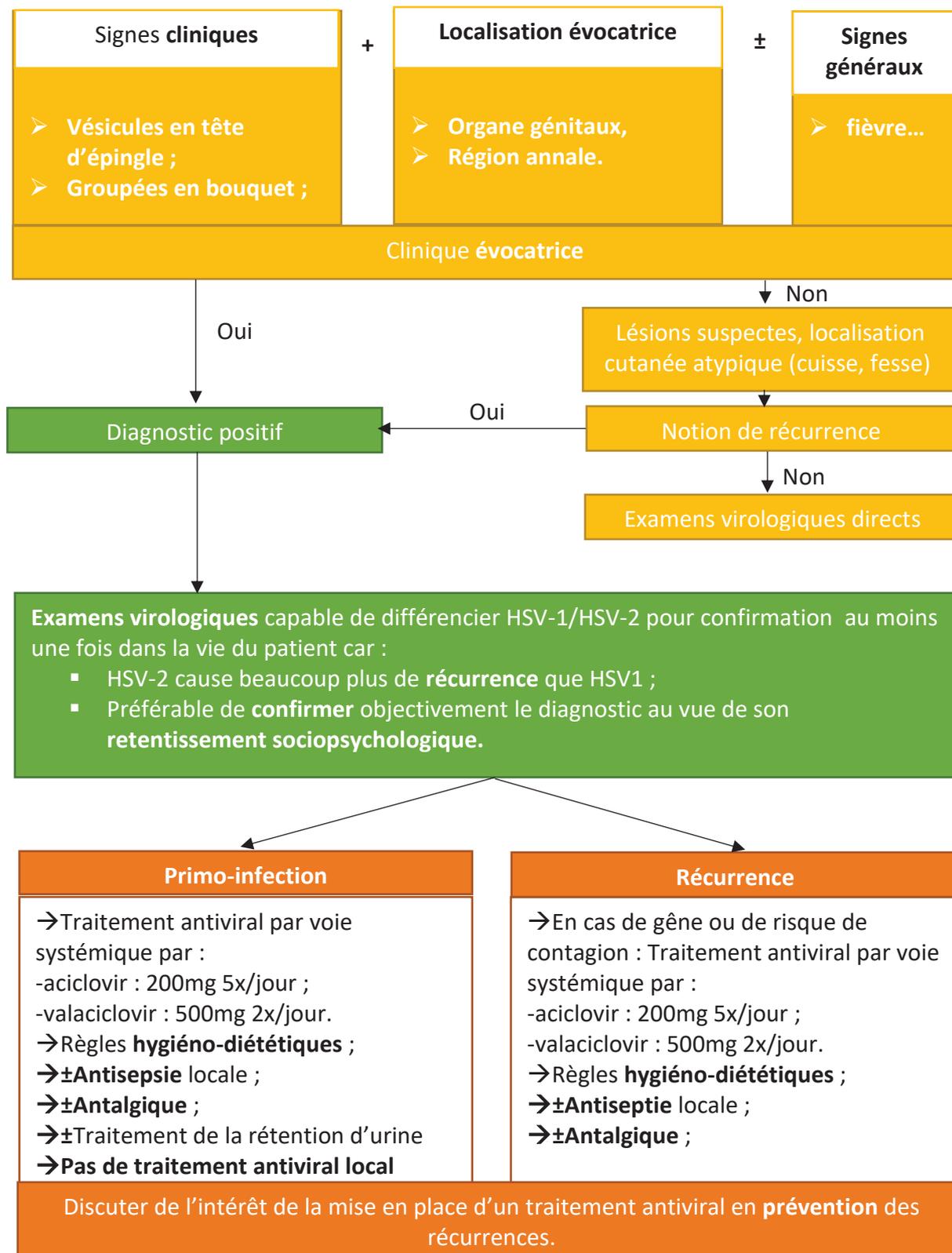
II-3-Conduite à tenir face à un cas d'infection à HSV

II-3-1-Cas de l'herpès oro-facial

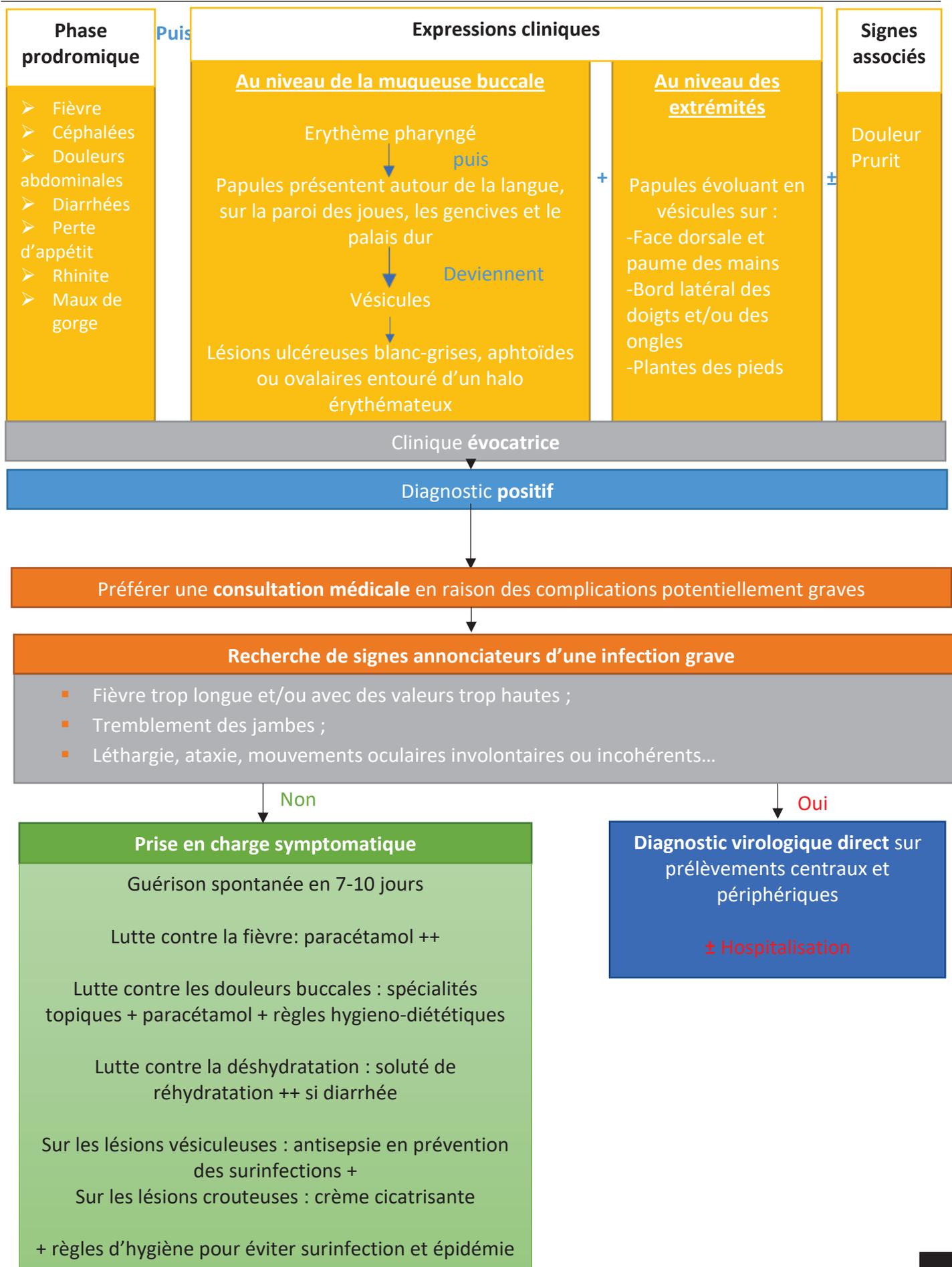


II-3-2-Cas de l'herpès génital

La prise en charge de la primo infection ou des récurrences ne se fera que par le biais d'une consultation médicale et les conseils au comptoir se résumeront à des règles hygiéno-diététiques.



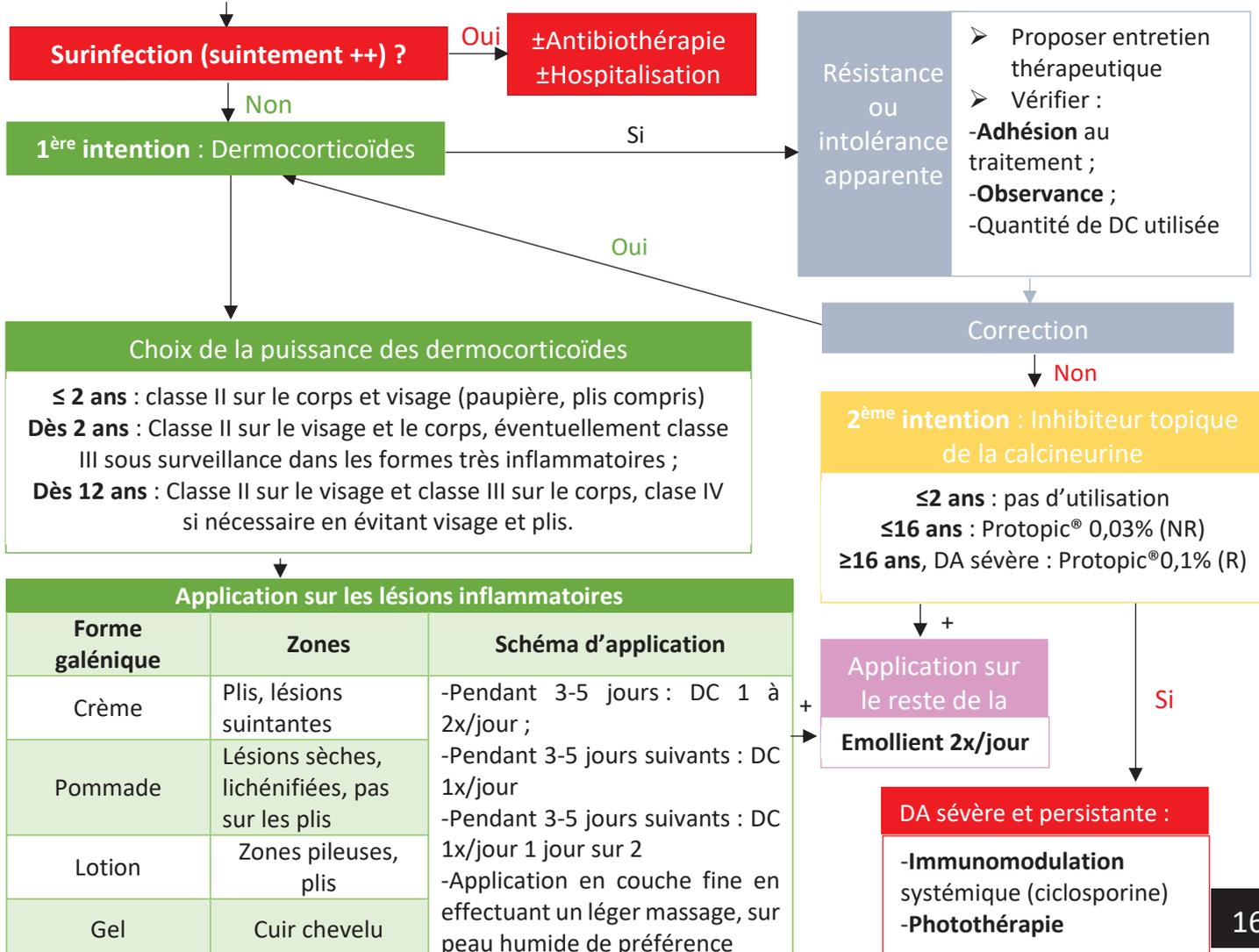
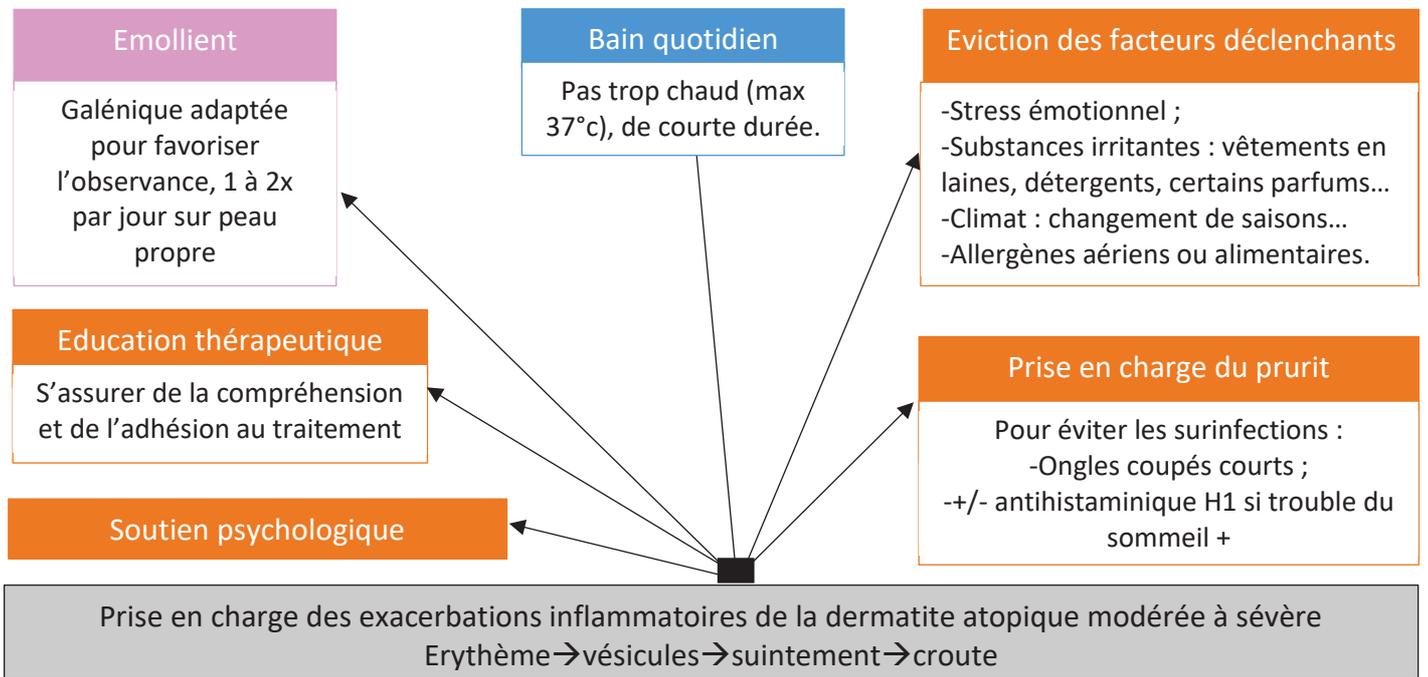
II-4-Conduite à tenir face a un cas de syndrome pieds-Mains-bouche



II-5-Recommandations de traitement de la dermatite atopique

Le traitement de la DA se déroule en 2 phases successives parfois intriquées l'une dans l'autre :

❖ **Traitement de la poussée** : vise à réduire les lésions inflammatoire, améliorer rapidement la qualité de vie, éviter les surinfections pouvant être résumé sous la forme suivante :



Choix de la puissance des dermocorticoïdes

≤ 2 ans : classe II sur le corps et visage (paupière, plis compris)
 Dès 2 ans : Classe II sur le visage et le corps, éventuellement classe III sous surveillance dans les formes très inflammatoires ;
 Dès 12 ans : Classe II sur le visage et classe III sur le corps, classe IV si nécessaire en évitant visage et plis.

Application sur les lésions inflammatoires		
Forme galénique	Zones	Schéma d'application
Crème	Plis, lésions suintantes	-Pendant 3-5 jours : DC 1 à 2x/jour ;
Pommade	Lésions sèches, lichénifiées, pas sur les plis	-Pendant 3-5 jours suivants : DC 1x/jour
Lotion	Zones pileuses, plis	-Pendant 3-5 jours suivants : DC 1x/jour 1 jour sur 2
Gel	Cuir chevelu	-Application en couche fine en effectuant un léger massage, sur peau humide de préférence

La guideline, datant de 2006, classe les traitements disponibles pour la DA en fonction de 4 stades de sévérités [115] :

Stade 4 : DA sévère et persistante	Traitement stade 1-3 Immunomodulation systémique (ciclosporine) ou photothérapie
Stade 3 : DA modérée	Idem traitement du stade 2
Stade 2 : DA légère	Traitement du stade 1 Traitement par <ul style="list-style-type: none"> ▪ DC de classe 1 ou 2 sont généralement suffisants, les classes supérieures étant réservées aux exacerbations ou lichénifications ; ▪ Inhibiteur topique de la calcineurine ;
Stade 1 : sécheresse de la peau	Traitement de base visant à éviter la progression de la DA : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hydratation de la peau ; ▪ Agent émoullient de forme galénique adapté. Eviter les facteurs aggravants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spécifique : Allergènes alimentaires ou aériens, en cas de doute : bilan allergologique ▪ Aspécifique : habit synthétique ou en coton.

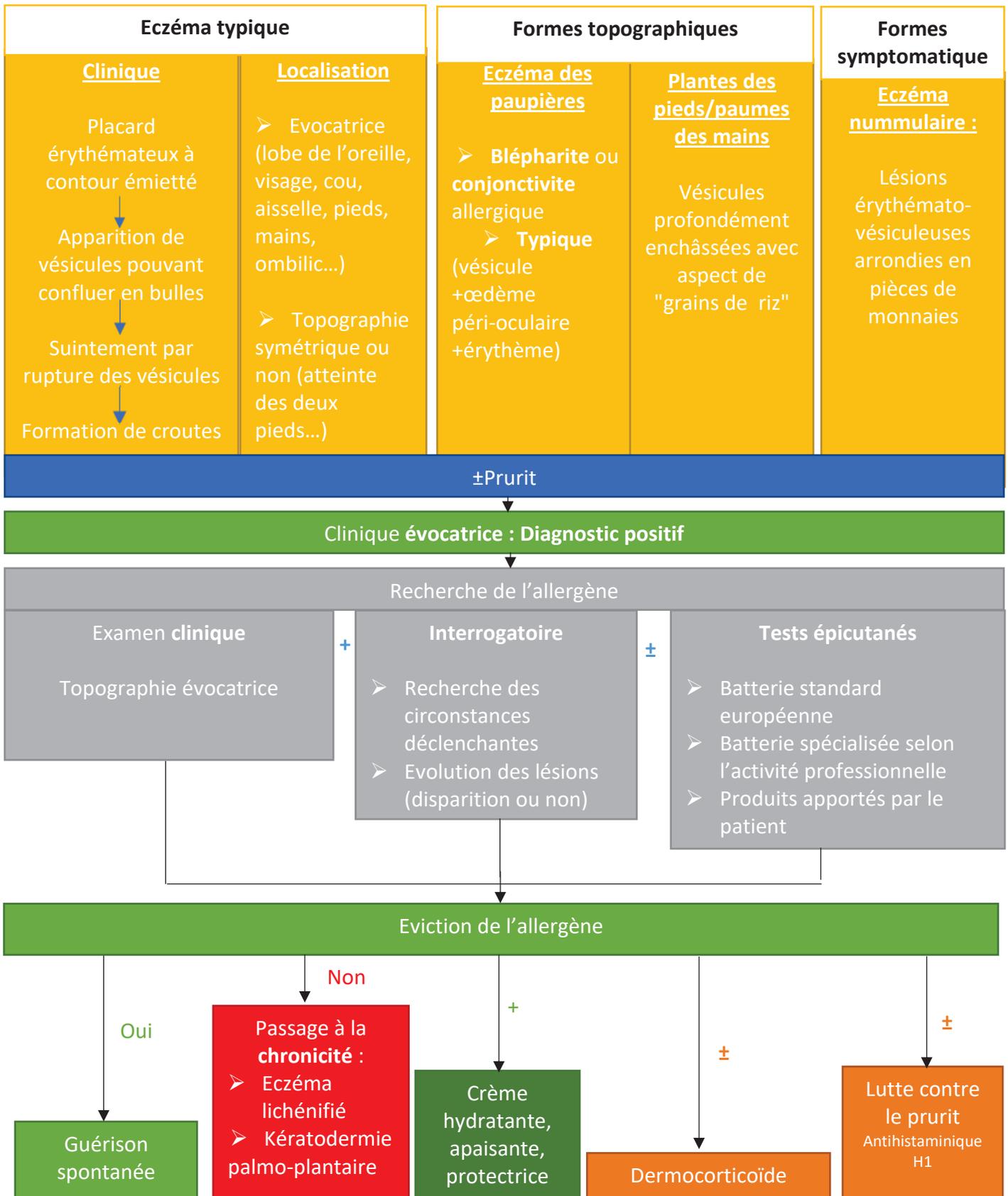
Tableau 41 : Recommandations de traitement pour la DA d'après la Guideline 2006 [115]

En revanche, la prise en charge devra être confiée en **milieu hospitalier** dans les cas de [109] :

- DA grave définie comme un échec aux traitements habituels bien conduits ;
- Surinfection grave, en particulier herpétique ;
- Non adhésion ou non compliance aux conseils consensuels en dépit de l'éducation thérapeutique.

❖ **Traitement d'entretien** : vise à réduire la fréquence et l'intensité des poussées à l'aide de mesure hygiéno-diététiques, d'éviction des allergènes et d'utilisation d'émoullients pour réparer la barrière cutanée.

II-6-Conduite à tenir face à un cas d'eczéma de contact



Conclusion

Au jour d'aujourd'hui, la difficulté d'accès aux médecins spécialisés et les possibles dépassements d'honoraires, parfois conséquents, constituent un frein à leur recours et la pharmacie se pose alors comme l'un des derniers bastions médicaux dont l'accès est libre, gratuit, non régi par les contraintes de temps inhérentes à la prise de rendez-vous et au sein duquel les patients espèrent trouver du personnel disponible et formé pour répondre à ses attentes.

Le pharmacien sera donc le premier acteur de la prise en charge et son rôle dans ce parcours de soin sera de reconnaître les situations ne nécessitant aucun avis spécialisé autre que ses conseils avisés et de les distinguer de celles dépassant les limites de ses compétences.

L'objectif de ce travail était donc de fournir des outils et des connaissances utiles quotidiennement dans la reconnaissance et le traitement de la problématique courante qu'est la dermatologie pour laquelle l'équipe officinale est bien souvent sollicitée. Il a donc fallu poser certaines limites puisqu'il aurait été bien trop ambitieux de vouloir faire un état des lieux de l'ensemble des connaissances de toutes les pathologies touchant la surface cutanée.

Les dermatoses vésiculeuses sont parmi les plus rencontrées de par le caractère épidémique de certaines et chroniques des autres. Leur diagnostic ne nécessitera l'intervention de la biologie que dans de très rares cas et pourra se faire sur la « simple » reconnaissance clinique de la pathologie incitant alors le pharmacien à être observateur et curieux.

L'aspect des lésions vésiculeuses, s'il reste patient-dépendant, demeure parmi les moins complexes à identifier et la reconnaissance de la lésion élémentaire initialement apparue sera la première étape diagnostique à franchir avec l'analyse de la répartition sur le corps. Cependant la pathologie peut ne pas être constituée de cette simple lésion primaire mais d'une superposition au cours du temps de différents types d'altérations pouvant coexister au moment de l'examen : vésicules, érythèmes, ulcérations, squames selon le stade évolutif de la maladie et parfois même compliquée par l'action du patient telle que le grattage tant le prurit est un élément fréquemment retrouvé dans les dermatoses.

Cette notion d'évolution sera importante à prendre en compte puisque les lésions observées pourront ne pas être celles initialement apparues mais de simples lésions secondaires, obligeant alors à reconstituer l'histoire de la pathologie dont le patient est le principal protagoniste en prenant non seulement en compte l'individu en lui-même (son sexe, son âge, son statut immunitaire, l'éventuelle coexistence d'une autre pathologie chronique...) mais également en posant des questions orientées, toujours ouvertes, sur les circonstances et le contexte d'apparition des lésions.

Il faudra alors répondre à la problématique du traitement adéquate, parfois basé sur des recommandations officielles de prise en charge émergentes de conférences de consensus, comme c'est le cas pour les pathologies chroniques telles que l'herpès et la dermatite atopique, mais qui seront parfois limitées par leur ancienneté, confrontées à l'évolution permanente des connaissances médicales et pour lesquelles il faudra donc faire preuve de bon sens concernant leur utilisation. Dans les autres cas, les recommandations de prise en charge ne seront que le reflet d'habitudes professionnelles décrites dans la littérature.

Le Pharmacien joue alors pleinement son rôle en décelant, pour chaque intervention, les sujets présentant des facteurs de risques d'aggravation tels que ceux augmentant la menace de survenue d'algies post-zostériennes dans le cas d'un zona, ou encore les signes d'une possible complication neurologique dans le syndrome pieds-mains-bouche chez l'enfant...

Cette analyse permettra alors d'orienter judicieusement le patient vers le médecin lorsqu'un délai avant consultation est tolérable ou, pour ceux nécessitant une prise en charge rapide, vers les urgences. Ceci ne dispensera pas le pharmacien de prodiguer des conseils et démarches de premières intentions à suivre jusqu'au moment de la consultation médicale et, par la suite, d'expliquer les modalités du traitement qui aura été mis en place afin d'optimiser les chances d'une guérison rapide. On parle ici de la prise en charge globale du patient pouvant également se dérouler suivant des lignes parfaitement tracées par un cadre législatif défini comme c'est le cas pour l'éducation thérapeutique du patient atopique, qui devra alors faire appel à la double compétence à la fois scientifique et sociale-éducative dans le but d'aider le patient à comprendre sa maladie, à l'intégrer dans sa propre prise en charge, le responsabiliser vis-à-vis de son traitement et l'inciter à collaborer afin d'entretenir ou d'améliorer sa qualité de vie.

D'autres pathologies, lorsqu'elles seront sous leur forme bénigne, pourront rentrer dans le cadre d'une prise en charge complète à l'officine.

Il ressort également de ce travail que, en dermatologie, la liste des pathologies, complications, et possibilités de traitements est bien trop longue pour être exhaustive, quand bien même les critères de bases sont réduits à une seule catégorie de dermatoses.

De plus, la médecine est en perpétuelle évolution et, dans certains cas, des recherches restent à faire afin de décider de la possible intégration de traitement dans la prise en charge d'une pathologie comme c'est le cas, par exemple, pour l'utilisation des probiotiques ou de la thérapie ciblée dans la dermatite atopique qui constituent de nouvelles perspectives thérapeutiques à explorer.

Le but était alors de cibler les pathologies les plus couramment rencontrées et d'essayer de regrouper les connaissances à leur sujet afin de permettre au pharmacien d'avoir, au comptoir, une démarche analytique en toute connaissance de cause et de connaître les principales recommandations de traitement si elles existent.

Bibliographie/Webographie

- [1] B.Dréno. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. Annales de dermatologie 2009, Els Masson, vol 136, supplément 6 : pp247-51.
- [2] Anonymes. Histologie et histophysiologie de la peau et ses annexes ; Structure de la peau. Ann dermatol venereol 2005, Els Masson, vol 132 : 855-48.
- [3] Anonymes. La peau et les phanères. Cours de la faculté de médecine de la sorbonne. Consultable sur www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/peau.html, site visité en Mai 2018.
- [4] H.Lambers, S.Piessens, A.Bloem, H.Pronk, P.Finkel. Natural Skin surface pH. International journal of cosmetic science octobre 2006, vol 28, issue 5, pp311-87.
- [5] J-P.Ortonne, J-P.Benedetto. Mélanocytes épidermiques et mélanocytes folliculaires. Ann. Génét. Sél. Anim 1981, 13 (1) : pp17-26.
- [6] Anonymes. Flore cutanée ; Les grandes fonctions de la peau. Ann dermatol venereol 2005, Els Masson, vol 132 : 8549-68.
- [7] R.Teyssou, J.L. Koeck, Y. Buisson. La flore cutanée. Revue Française des Laboratoires mars 1997, vol 1997, issue 291 : pp49-55.
- [8] Anonymes. Vascularisation, innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2005, Els Masson, vol 132 : pp47-8.
- [9] A.Melissopoulos, C.Levacher. La peau-Structure et physiologie 2012. Ed Tec & doc Lavoisier. 2^{ème} édition : pp57-70.
- [10] Anonymes. Structures des annexes cutanées. Ann dermatol Venereol 2005. Vol 132 : vol 32 : 855-48.
- [11] Collège des enseignants en dermatologie de France. Principe de l'examen dermatologique et les lésions élémentaires dermatologiques. Cours Sémiologie mai 2011.
- [12] M.Pipionne. Les lésions élémentaires de la peau et corrélation clinico-pathologique. Annales de dermatologie et de vénéréologie Janvier 2007, Els Masson, vol 134, supplément 1 : pp101-2.
- [13] R-J.MacNeal. Description des lésions cutanées élémentaires. Manuel Merch Sharp & Dohme 2018. Consultable en ligne à l'adresse <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/prise-en-charge-du-patient-atteint-de-troubles-dermatologiques/description-des-lésions-cutanées-élémentaires> visité en Mars 2018.
- [14] J-P.Borel, F-X. Maquart. Mécanisme moléculaire de la cicatrisation des blessures. Annales de biologie clinique Février 1998, vol 56, numéro 1 : pp11-9.
- [15] C.Philandrianos, N.Kerfant, C.Jaloux, L.Martinet, B.Bertrand, D.Casanova. Les cicatrices chéloïdes (première partie) : une pathologie de la cicatrisation cutanée. Annales de chirurgie plastique esthétique Avril 2016, vol 61, issue 2 : pp128-135.
- [16] D.Lipsker. Clinical examination and differential diagnosis of skin 2013. Ed springer.
- [17] Site officiel de l'*International Committee on taxonomy of Viruses* mise à jour 2017, consultable sur https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/91/herpesviridae visité en Mai 2018.
- [18] C.Lok. Item 164, UE 6 Infection à herpès virus du sujet immunocompétent. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2015, supplément 142 : pp122-34.
- [19] Département de virologie. Virologie. Cours magistraux et enseignements dirigés de la faculté de médecine Pierre et Marie Curie 2017, universités de la sorbonne.
- [20] Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'amplification génique des *herpesviridae* (virus herpes simplex et varicelle-zona) devant des manifestations cutanéomuqueuse et oculaires, argumentaire Janvier 2016.
- [21] Institut National de Recherche et de Sécurité. Varicelle-Zona, fiche EFFICAT Décembre 2015 : pp1.
- [22] Publication gouvernementale. Varicelle et zona, Guide des garderies Février 2018, maladie infectieuse, chapitre 7 : pp461-71.
- [23] F.bouaziz S.-M. Dridi, A.-L. Ejeil. Principales lésions diagnostiquées en odontopratic : Le zona, rev odontomat Mars 2017 ; vol 46 : 101-9.
- [24] J.Gaudelus. Varicelle, faut-il modifier la politique vaccinale, Archives de pédiatrie, Elsevier Masson, Juin 2009 ; vol 16, issue 6 : pp929-31.
- [25] I.Bonmarin, P.Santa-Olalla, D.Lévy-Bruhl. Modélisation de l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la varicelle et du zona. Revue d'épidémiologie et de santé publique Octobre 2008; vol 56 ; issue 5 p 323-31.
- [26] T.Hanslik, T.Blanchon, F-P. Alvarez. Vaccination des adultes contre la varicelle et le zona. Revue de médecine interne ; vol 28, issue 3, mars 2007 : p 166-72.
- [27] S.Hall, T.Maupin, J.seward, J.Jumaan AO, C.Peterson, G.goldman, et al. Second Varicella infections : Are they more common than previously thought ? Pediatrics 2002 ; vol 109 : pp1068-73.

- [28] G.Macé, V.Gallot, C.Vauloup-Fellous, O.Picone. Varicelle pendant la grossesse : mise au point. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction 2008 ; 37 hors série 1 : pp22-8.
- [29] Anonymes. Varicelle et zona. Annales de Dermatologie et de vénéréologie Octobre 2003 ; vol 130, supplément 10 : pp37-43.
- [30] Société de pathologie infectieuse de Langue Française. 11^{ème} Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections à VZV. Méd mal infect Mars 1998 ; 28 : 1-8.
- [31] C.Richaud, et al. Atteinte bronchique au cours d'une pneumonie varicelleuse chez un adulte immunocompétent. Revue des maladies respiratoires ; vol 25, numéro 1, Janvier 2008 ; pp59-62.
- [32] R.Bouchentouf, Z.Yasser, MA. Aitbenasser. Pneumopathie varicelleuse chez l'adulte immunocompétent-à propose d'un nouveau cas. J Fran viet Pneu 2013 ; vol 4, issue 10 : 1-82.
- [33] A.Berrebi, C.Assouline, J-M.Ayoubi, O.Parant, J.Icart. Varicelle et grossesse. Archives de pédiatrie Janvier 1998 ; vol 5, issue 1 : pp78-83.
- [34] C.Charlier, et al. Varicelle, zona et grossesse. La presse médicale Juin 2014 ; vol 43, issue 6, Part 1 : pp665-75.
- [35] T.hanslik. Immunisation pos-exposition. Réseau sentinelle, Inserm, UMR-S 1136.
- [36] J-P.Belon, S.Faure, F.Pillon. Varicelle. Dans : Pathologies et thérapeutiques commentées 2013, els Masson : p253.
- [37] Résumé des Caractéristiques du Produit Hyalugel[®]spray buccal. Notice d'utilisation. Dernière révision Mai 2017.
- [38] D.Vital Durand, C. Le Jeune. Antihistaminiques H1 (I). Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : pp1076-77.
- [39] H.Chaibriant. Syndrome de Reye et Aspirine. Communiqué de l'ANSM du 25/10/2002 consultable sur <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Syndrome-de-Reye-et-Aspirine consulté en Décembre 2017> Visité en Décembre 2017.
- [40] M.Boiron, F.Roux. Homéopathie et prescription officinale, 43 situations cliniques. Ed Similia.
- [41] J-L.Masson. L'homéopathie de A à Z. Ed poche Marabout.
- [42] H.Haas. Place des antiviraux dans la varicelle. Antibiotique Septembre 2005 ; vol 7, numéro 3 : pp171-76.
- [43] J-C.Roujeau, K. Gérald, A.Bensussan. Nécrolyse épidermique : mécanisme de l'apoptose des kératinocytes. Med Sci 2006 ; vol 22 : 188-91.
- [44] D.Vital Durand, C. Le Jeune. Inhibiteur des herpesviridae. Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : pp298-305.
- [45] O.Epaulard. Prise en charge des infections à HSV, VZV et CMV. Université grenoble alpes Février 2016.
- [46] INPES. Guide des vaccinations 2012. Pp250-55.
- [47] Laboratoire MSD Vaccin. Evaluation de l'efficacité clinique du Varivax[®]. Résumé des Caractéristiques d'Utilisation du Produit. Dernière évaluation Mai 2018.
- [48] Laboratoire MSD Vaccin. Mise en garde et précaution d'emploi du Varivax[®]. Résumé des Caractéristiques d'Utilisation du Produit. Dernière évaluation Mai 2018.
- [49] Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018.
- [50] T.Bourcier, V.Borderie, L.Laroche. Zona ophtalmique. EMC Ophtalmologie Mai 2004 ; vol 1, issue 2 : pp79-88.
- [51] D.Vital Durand, C. Le Jeune. Antidépresseurs ou thymo-analeptiques. Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : pp1480-1.
- [52] D.Vital Durand, C. Le Jeune. Anticonvulsivants. Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : pp1128-40.
- [53] Résumé des Caractéristiques du Produit Zovirax[®]. Dernière révision Aout 2017.
- [54] HAS. Zostavax[®]. Synthèse d'avis de la commission de transparence Octobre 2014.
- [55] Conférence de consensus. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues) Novembre 2001 ; Texte long.
- [56] P.Meylan. Infections à virus de l'herpes simplex : mise à jour pour le praticien. Rev med Suisse 2011 ; vol 7 : pp886-93
- [57] HAS. Diagnostic par détection virale et/ou sérologie des infections à virus herpes simplex et varicelle-zona dans le cadre mère-enfant, argumentaire Mai 2016.
- [58] Herpès et zona.Quotidien du pharmacien 17/11/2008.
- [59] Anonymes. Herpes Simplex Virus. Document d'évaluation des risques biologiques en milieu de soins-Centre Hospitalier de Rouen : pp1-11.
- [60] Résumé des Caractéristiques du Produit Zovirax[®]crème 5%. Dernière révision Mars 2018.
- [61] AFSSAPS. L'herpès labial ou bouton de fièvre. Bien vous soigner avec des médicaments disponibles sans ordonnance Juin 2008.
- [62] D.Baudoux. L'aromathérapie. Se soigner par les huiles essentielles 2002. Eds Amyris.
- [63] HAS-Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. Avis 1 de la commission de transparence sur l'aciclovir Avril 2018.

- [64] JH.Seddon, MF.Duff. Hand-foot-and-mouth disease : coxsackievirus type A5, A10, and A16 infections. N Z Med ; vol 74 : pp368-73.
- [65] P.Gillard, M. De la Brassinne. La maladie pieds-mains-bouche, une affection pas tout-à-fait bénigne : Rappel clinique et complications possibles. Rev med Liege 2003 ; vol 58 : 10 : pp 635-37.
- [66] International Committee on Taxonomy of Viruses. Online 10th report. Virus taxonomy Juillet 2017.
- [67] M.Rakoto-Andrianarivelo, S.Jegouic, M.Bessaud, F.DElpeyroux. Poliovirus et entérovirus C, même espèce, même « tribu » virale. Med Sci (Paris) Mai 2008 ; vol 24, issue 5 : 452-3.
- [68] D.Labie. Une épidémie d'entérovirus 71 à Taiwan : que peut-on en apprendre ? m/s n°3 2000 ; vol 16 : pp436-7.
- [69] N.Leveque, J.Jacques, F.Renois, S.Mely, L.Andréoletti. Récepteurs et voies d'entrée des entérovirus dans la cellule cible. Virologie 2008 ; vol 12, issue 3 : pp175-85.
- [70] JM.Hurax. Virologie. Enveloppe ou peplos. Université Pierre et Marie Curie année 2006-2007. Mise à jour fevrier 2008 : pp31-32.
- [71] JM.Hurax. Virologie. Les entérovirus. Université Pierre et Marie Curie année 2006-2007. Mise à jour fevrier 2008 : pp201-213.
- [72] F.Renois, A.Bouin, M.Wehebe, L.Andréoletti. Infections persistantes à entérovirus et pathologies humaines. Virologie 2014 ; vol 18, issue 6 : pp 306-24.
- [73] D.Hober, L.Andréoletti, Et al. Entérovirus et diabète de type 1. m/s 1998 ; vol 14 : pp 398-403.
- [74] A.Mirrand, F.Girault, H. Peigue-Lafeuille, JL. Bailly. Instabilité génétique des entérovirus non polyomyélitiques : caractérisation des souches d'echovirus 30 représentant des virus recombinants. Virologie Mars-Avril 2005 ; vol 9, numéro 2 : p129.
- [75] Site de l'assurance maladie. Maladie pieds mains bouche : définition, symptômes et évolution Janvier 2018 consultable sur <https://www.ameli.fr/deux-sevres/assure/sante/themes/syndrome-pieds-mains-bouche/definition-symptomes-evolution> visité en Mai 2018.
- [76] Santé publique France. Point sur les entérovirus au 20 Juin 2017. Dossier thématique publié le 26 Juin 2017.
- [77] J.Laurent, V.Roussel. Syndrome pieds-mains-bouche. Lettre d'information du réseau sentinelles Septembre 2016.
- [78] T.Hubiche, P.Del Giudice, Et al. Description clinicovirologique du syndrome pieds-mains-bouche en France : étude observationnelle prospective multicentrique 2010-2011. Annales de dermatologie et de vénéréologie Decembre 2011. Els Masson ; vol 138, n°12S : ppA57-A58.
- [79] A.Mirrand, H.Peigue-Lafeuille. Symptomatologie et évolution de la maladie pieds-mains-bouche. Archives de pédiatries 2017. Els Masson.
- [80] A.Mirand, Et al. Communication orale n°29. Maladie pieds-mains- bouche : mise en place d'un réseau national de surveillance en pédiatrie ambulatoire. Archives de pédiatries 2015 ; vol 22, N°5S1 : p 217.
- [81] H.Monto, C.Eng-Rin, Kwo-Hsiung H, et al. Epidémie d'infection à entérovirus 71 à Taïwan. New England Journal of medicine 1999 ; vol 341 : pp929-35.
- [82] A.Mirand. Enterovirus 71 : un entérovirus comme les autres ? 14^{ème} journée nationale d'infectiologie. 2013.
- [83] H.Peigue-Lafeuille, A.Mirand, et al. Emergence et réémergence chez les entérovirus : de la polyomyélite à la maladie pieds-mains-bouche. Virologie 2014 ; vol 18 (2) : pp87-104.
- [84] A.Mirand. Surveillance de la maladie pieds-mains-bouche : bilan du réseau de surveillance à 3 ans. 2013.
- [85] INVS Département International et Tropical. Epidemie de syndrome mains-pieds-bouche à Entérovirus EV-71 en Asie 6 mai 2008.
- [86] Site gouvernementale. Conseils aux voyageurs consultable sur <https://www.diplomatie.gouv.fr/fr/conseils-aux-voyageurs/conseils-par-pays/chine/#sante> visité en Mai 2018.
- [87] Laboratoire MSD. Le zona Aout 2017. Pour en savoir plus, Aout 2017-Brochure à l'attention des pharmaciens et équipes officielles.
- [88] Le syndrome pieds-mains-bouche. Fiche n°2014-10. Med/qual Grand public-Maladie infectieuse.
- [89] F.Moreddu. Les conseil associé à une ordonnance 2007. Ed Wolters Kluwer.
- [90] F.Cambazard, A.Phan, E.Cinotti, B.labeille, H.adegebidi, JL.Perrot. Manifestations cutanées atypiques du syndromes mains-pieds-bouche. Annales de dermatologie et de vénéréologie Decembre 2012 ; vol 139, n°12S : pp B159-B160.
- [91] C-A. De salins, S.Vallet, et al. Présentations atypiques de syndrome pied-main-bouche à type d'«eczéma coxsackium » : role du coxsackie virus A6. Dermatologie Novembre 2014. Els masson ; vol 141, n°12S : pp446-7.
- [92] HAS. Détection du génome des entérovirus dans le liquide céphalorachidien par amplification génique dans les méningites. Rapport d'évaluation technologique Juillet 2014.
- [93] Santé publique France. Point sur les entérovirus au 20 Juin 2016. Dossier thématique publié le 26 Juin 2017.
- [94] P.Palmer, F.Rozenberg, JF.Meritet, P.Lebon. Diagnostic anténatal des infections virales. Virologie Octobre 1997 ; vol 1, n°5 : pp403-12.

- [95] D.Hobber. Infections à Entérovirus. Cours pour le diplôme inter universitaire international d'infection materno-fœtale 2010-2011.
- [96] B.Castan, F.Roblot. Biomarqueurs en pathologie infectieuses. 13^{ème} journée nationale en infectiologie 2012.
- [97] F.Cambazard, J.Chevalier, E.cinotti, B.Fouilloux, B.Labeille.J-L.Perrot. Quel diagnostic envisager en cas de survenue d'une épidémie de chute des ongles chez les enfants d'une crèche ? Annales de dermatologie et de vénéréologie 2012 ; vol 139, n°12S : pp B154-55.
- [98] C.Isnard, P.Martres, L.Blum, C.Lepeletier, M.Thibault, E.Begon. Interet de la PCR entérovitus pour le diagnostic de syndrome pied-main-bouche de l'adulte. Annales de dermatologie et vénéréologie Decembre 2014, els masson ; vol 141, issue 12 : ppS445-46.
- [99] B.Pozetto, H.Peigue-Feuille. Entérovirus. Infection nosocomiales et à agents transmissibles non conventionnels 2001 : pp246-53.
- [100] Maladie infectieuse-Entérovirus (incluant maladie pieds-mains-bouche et herpangine). Guide garderie ; chap 7.
- [101] M. Saint-Jean, MH. Tessier, S.Barbarot, J.Billet, JF Stalder. Pathologie buccale de l'enfant. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2010. Els masson ; vol 137 : pp 823-37.
- [102] Gouvernement du Canada. Virus Coxsackie. Fiche technique santé-sécurité Septembre 2014.
- [103] A.Rotbart. Plconaril treatment of enterovirus and rhinovirus infections. Infect Med. 2000 ; vol 17(7).
- [104] Y.Wang, J.Qing, Y.Sun, Z.Rao. Suramin inhibits EV71 infection. Antiviral Res 2014 ; vol 103 : pp 1-6.
- [105] Z.Reed, MJ.Cardosa. Status of research and development of vaccines for entérovirus 71. Vaccine Juin 2016 ; vol 34, issue 26 : pp2967-70.
- [106] Institut Pasteur. Eviter les infections disséminées graves chez l'enfant : le cas du syndrome pied-main-bouche.
- [107] O.Lortholary. Le réseau international des instituts pasteur : bâtir une science mondiale. Med/sci 203 ; Vol 29 : pp559-60.
- [108] A.Dammak, G.Guillet. Dermatite atopique de l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture Avril 2011 ; vol 24, issue 2 : pp 84-102.
- [109] CEDEF. Allergie cutanéomuqueuses chez l'enfant et l'adulte : dermatite (ou eczéma) atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2008. Els Masson ; Item 114 (135S) : ppF80-F87.
- [110] Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de Langue Française. Dermatite atopique : diagnostic, évolution, traitement 2010 ; Item 114.
- [111] Dermatite atopique. Annales de dermatologie et de vénéréologie Octobre 2003. Els Masson ; vol 130, sup n°10 : pp 87-92.
- [112] F.Rancé, A.Deschildre, G .Dutau. Définitions des termes utilisés en allergologie alimentaire chez l'enfant. Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique Janvier 2008. Els masson ; vol 28 pp : 73-90.
- [113] Observatoire de la médecine générale 2010. Consultable à l'adresse <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php?sid=e340f29f8a54ff89b5f9e5f8e0> visité en Mai 2018.
- [114] A.Taïeb. Dermatite atopique : définition, épidémiologie, histoire naturelle, gravité et scores. Annales de dermatologie et vénéréologie 2005. Els Masson ; vol 132, n°HS1 : pp35-43.
- [115] A.Eigenmann, C.Hauser, MC.Brüggen. Anomalies de la barrière cutanée dans la dermatite atopique : une piste pour de nouveaux traitements ? Rev med suisse 2011 ; vol 7 : pp 2453-56.
- [116] G.Dutau, F.Rancé, A.Juchet, F.Brémont, JL.Rittié, P.Nouilhan. De la dermatite atopique à l'asthme. Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique, Decembre 1996 ; vol 36, issue 8 : pp 983-91.
- [117] Société Française de dermatologie. Conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant Octobre 2004 ; Texte court des recommandations.
- [118] Site de la fondation de la dermatite atopique consultable sur <https://www.fondation-dermatite-atopique.org/fr/eczema-atopique/definition-de-leczema-atopique> visité en Mai 2018.
- [119] H.Williams, A.Stewart, E.Von Mutius, W.Cookson, HR.Anderson. Is eczema really on the increase worldwide ? J Allergy clin immunol Avril 2008 ; vol 121 (4) : pp 947-54.
- [120] E.Xhaufnaire-Uhoda, C.Piérard-Franchimont, A.F.Nikkels, G.E.Piérard. Comment je préviens... une exacerbation de dermatite atopique. Rev med liege 2006 ; vol 61 (7-8) : pp600-3.
- [121] D'après la communication du pr T.Bieber. Actualités dans la dermatite atopique : nouvelle nomenclature, génétique et évolution naturelle. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2005 ; vol 132 : pp 6S3-6S6.
- [122] JF.Nicolas, A.Nosbaum, F.Berard. Comprendre la dermatite atopique. Thérapeutique en dermato-Venerologie. N°212 Fevrier 2012.
- [123] EB.Brandt, U.Sivaprasad. Th2 cytokines and atopic dermatitis. J clin Cell Immunol Aout 2011 ; vol 2 (3) : pp1-25.
- [124] I.Jakasa, et al. Skin barrier functiun in healthy subjects and patients with atopic dermatitis in relation to filaggrin lossof-function mutations. J Invest Dermatol 2011 ; 131 : pp540-2.

- [125] C.Lang, M.Kypriotou, S.Christen-Zaech. Pathogenèse de la dermatite atopique. Rev med suisse 2010 ; vol 6 : pp860-5.
- [126] A.Taieb. Hypothesis : from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. Contact dermatitis, 1999 vol 41 : pp177-80.
- [127] JC.Lemahieu, A.Decoster. Le système immunitaire, cellules, molécules et organes de l'immunité. Cours de biologie de la faculté de médecine de Lille.
- [128] Institut Français de l'éducation. Les cellules dendritiques et l'orientation de la réponse adaptative. Dossier thématique : le système immunitaire.
- [129] T.Bieber. Cellules de Langherans et allergie. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 1994 ; vol 34 (6) : pp481-84.
- [130] YL.Takeuchi, S.Christen-Zaech. Dermatite atopique de l'enfant : principes généraux de la prise en charge. Rev med suisse 2013 ; vol 9 : pp712-17.
- [131] A.Hennino, F.Bérard, JF.Nicolas. Dermatite atopique-physiopathologie. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 2008. Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle. Masson, 5^{ème} édition.
- [132] S.Amigorena. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. Med/Sci 1999 ; vol 15 : pp931-8.
- [133] J-P.Belon, S.Faure, F.Pillon. Dermatite atopique. Dans : Pathologies et thérapeutiques commentées 2013, els Masson : pp61-3.
- [134] C.DEvilliers, C.Piérard-Franchimont, T.Hermanns-Lé, GE.Piérard. Dysidrose palmo-plantaire sous le kaléidoscope. Rev med Liège 2010 ; vol 65 (1) : pp18-22.
- [135] AM.Roguedas, L.Machet, V.Fonter, G.Lorette. Dermatite atopique : quels sont les critères diagnostiques utilisés dans les articles scientifiques ? Annales de dermatologie et de vénéréologie Février 2004 ; vol 131, issue 2 : pp 161-4.
- [136] F.Raynaud. Dermatite atopique de l'enfant. Médecine thérapeutique/Pédiatrie Janvier 2000 ; vol 3, n°1 : pp10-5.
- [137] A.Taïeb. Dermatite atopique-généralités. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 2008. Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle. Masson, 5^{ème} édition.
- [138] S.Barbarot. Physiopathologie de la dermatite atopique et perspectives thérapeutiques systémiques. Thérapeutique en dermato-vénéréologie Novembre 2016. N°256, cahier 1.
- [139] A.Taïeb. Dermatite atopique-Aspect clinique et diagnostic différentiel selon l'âge. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles 2008. Saurat, Grosshans, Laugier, Lachapelle. Masson, 5^{ème} édition.
- [140] F.Giordano-Labadie. Eczéma de contact et dermatite atopique de l'enfant : les haptènes. Revue Française d'allergologie Avril 2013 ; vol 53, n°3 : pp147-51.
- [141] JF.Stalder, A.Taïeb. Severity scoring of atopic dermatitis : the scorad index. Consensus report of the european Task force on atopic dermatitis. Dermatology 1993 ; vol 186 : pp23-31.
- [142] E.Mahé. Dermatite atopique : épidémiologie en France, définition, histoire naturelle, association aux autres manifestations atopiques, scores de gravité, qualité de vie. Annales dermatologie et vénéréologie 2005. Els masson ; vol 132 : pp131-50.
- [143] S.Barbarot, H.Aubert, F.Stalder. Quel est l'intérêt d'utiliser un score d'auto-évaluation dans la dermatite atopique en pratique courant ? Annales de dermatologie et de vénéréologie Decembre 2016 : p S305.
- [144] M.Mercier, S.Schraub. Qualité de vie : quels outils de mesure ? 27^{ème} journée de la SFSPM, Novembre 2005 : pp418-23.
- [145] B.Lebrun-Vignes, O.Chosidow. Dermocorticoïdes. Dermatologie 2011. Els Masson ; 98-900-A-10.
- [146] Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens : traitement dermocorticoïde. Module transdisciplinaire n°11, Item n°174. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2005. Els Masson ; vol 132 : pp7S156-59.
- [147] D.Vital Durand, C. Le Jeune. Dermocorticoïdes ou corticoïdes topiques cutanés. Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : pp628-30.
- [148] AM/Roguedas-Contios, C. Garcia-Le Gal. Dermocorticoïdes en dermatologie : mode d'action, indications, contre-indications, modalités d'application. Mt ; vol 11, n°2 Avril 2005 : pp130-7.
- [149] Résumé des Caractéristiques du Produit Dermoval® crème 0,05%. Rubrique précautions d'emploi et mises en garde spéciale. Dernière révision Octobre 2011.
- [150] HAS. Flixivate®(fluticasone), dermocorticoïde d'activité forte. Nouvelle indication-Synthèse d'avis de la commission de transparence Mai 2011.
- [151] HAS. Flixivate®(fluticasone), dermocorticoïde d'activité forte. Avis de la commission de transparence-Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication à la prévention des récurrences de la dermatite atopique. Novembre 2004.
- [152] GE.Piérard, C.Piérard-Franchimont, P.Paquet. Le médicament du mois : le tacrolimus topique (Protopic®). Rev Med Liege 2002 ; vol 57 (8) : pp 552-555.

- [153] CH. Tszanz, J.Lübbe. Effet secondaire lors du traitement de la dermatite atopique par le tacrolimus topique (Fk 506) : l'expérience genevoise. Rev med Suisse 2001 ; vol 3 : pp213-14.
- [154] Y. De Prost. Place des immunosuppresseurs topiques dans le traitement de la dermatite atopique de l'enfant. Annales de dermatologie et de vénéréologie Janvier 2005 ; vol 132, supplément 1 : pp68-72.
- [155] AFFSAPS. Commission national de pharmacovigilance. Compte rendu de la réunion du mardi 25 mars 2008.
- [156] HAS. Protopic (tacrolimus), immunosuppresseur topique, avis défavorable au remboursement dans le traitement d'entretien de la dermatite modérée à sévère. Synthèse d'avis de la commission de transparence Octobre 2011.
- [157] HAS. Protopic (tacrolimus), immunosuppresseur topique, avis défavorable au remboursement avant 16 ans, quelque soit la gravité des poussées, à partir de 16 ans dans les poussées modérées, chez l'enfant et l'adulte en traitement d'entretien. Synthèse d'avis de la commission de transparence Novembre 2013.
- [158] D.Vital Durand, C. Le Jeune. Tacrolimus (topique). Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : p631.
- [159] ANSM. Recommandations importantes pour un bon usage de Protopic®(tacrolimus)(0,03% et 0,1%) pommade afin de minimiser les risques. Lettre aux professionnels de sante Mai 2012.
- [160] Résumé des Caractéristiques du Produit Protopic®pommade 0,03% et 0,1%.
- [161] E.Xhaufnaire-Uhoda, C.Haubrechts, C.Piérard-Franchimont, GE.Piérard. Qualité de vie, émollients et agents hydratants. Rev med liege 2006 ; vol 61 (4) : pp233-36.
- [162] Fondation pour la dermatite atopique. Leaflet peau et galénique Septembre 2013.
- [163] GS.Tiplica, S.Barbarot, F.Boralevi. L'usage d'un émollient associant glycérol, vasemine et huile de paraffine diminue la fréquence des poussées en dermatite atopique et réduit le recours aux dermocorticoïdes. Annales de dermatologie et de vénéréologie Decembre 2015 ; vol 142, issue 12 : p538.
- [164] HAS. Dexeryl®, crème en tube. Avis de la commission de la transparence Fevrier 2015.
- [165] HAS. Atopiclair®, crème. Commission Nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé Octobre 2015.
- [166] Laboratoire Avene. Leaflet Xeracalm A.D.
- [167] G.Rosseti, E.Laffite, PA.Eigenmann, J.Lübbe, D.Hohl, MF. Hofer. Traitement de la dermatite atopique : approche pratique. Rev med Suisse 2005 ; vol 1 : pp302-12.
- [168] Résumé des Caractéristiques du Produit Atopiclair®. Notice d'utilisation. Dernière révision Avril 2018.
- [169] J.Save-Pédebos, R.Bobet, P.Morel. Fonctionnement psychoaffectif d'adultes atteints de dermatite atopique. Pratiques Psychologiques Mars 2013 ; vol 19, issue 1 : pp29-39.
- [170] L.Misery. Dermatite atopique et psychisme. Annales de dermatologie et de vénéréologie Janvier 2005 ; vol 132, supplement 1 : pp112-15.
- [171] J.doré, J.tap, D.ehrlich. Composition du microbiote intestinal. In : Le microbiote intestinal-un organe à part entière 2017. Ed John Libbey : pp13-23.
- [172] A.Collignon, P.Lepage, MJ.Butel. Evolution du microbiote intestinal jusqu'à la sénescence. In : Le microbiote intestinal-un organe à part entière 2017. Ed John Libbey : pp35-44.
- [173] P.Lepage, MJ.Butel, A.Collignon. Facteurs modulant la composition du microbiote intestinal. In : Le microbiote intestinal-un organe à part entière 2017. Ed John Libbey : pp45-54.
- [174] C.Martin-Gallausiaux, N.lapaque, H.Blottiere. Microbiote intestinal et système immunitaire. In : Le microbiote intestinal-un organe à part entière 2017. Ed John Libbey : pp73-84.
- [175] AJ.Waligora-Dupriet, JM.Chatel. Microbiote et réactions allergiques. In : Le microbiote intestinal-un organe à part entière 2017. Ed John Libbey : pp239-46.
- [176] C.Dupont. Probiotiques et prébiotiques. Médecine thérapeutique/Pédiatrie. Ed John Libbey. Février 2002 ; vol 5, numéro 1 : p 49-53.
- [177] E.Isolauri. Quelles raisons pour un traitement probiotique chez les nourrissons allergiques. Revue Française d'allergologie 2001 ; vol 41 (7) : pp 624-27.
- [178] E.Isolauri, Y.Sütas, P.Kankaanpää, H.Arvilommi, S.Salminen. Probiotics : effects on immunity. Clinical Nutrition Février 2001 ; vol 73, issue 2 : pp444-50.
- [179] C.Dupont, D. De Boissieu. Aliments et dermatite atopique. Revue Française d'allergologie et d'immunologie clinique Mars 2005 ; vol 45, issue 2 : pp114-126.
- [180] MJ.Butel, P.Lepage, A.Collignon. Etablissement du microbiote : de la période *in utero* aux premières années de vie. In : Le microbiote intestinal-un organe à part entière 2017. Ed John Libbey : pp25-34.
- [181] A.Archer-Chenebaux. La dermatite atopique : la barrière cutanée au cœur du problème. Dermato-mag, n°1, Fevrier 2014 : p63.
- [182] HAS. Education thérapeutique du patient, définition, finalité et organisation. Recommandations Juin 2007.

- [183] JF.Stalder. L'éducation thérapeutique : un enjeu majeur en dermatologie. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2005 ; vol 132, 111-3.
- [184] T.Boyé, F.Boralevi, C.Buzenet, C.Labrèze, A.Taïeb. Education et dermatite atopique, l'expérience de l'unité de dermatologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003 ; vol 130 : 285-9.
- [185] J.Robert, V.Verdu, F.Bérard. Education thérapeutique dans la dermatite atopique de l'enfant.
- [186] Assurance maladie. Les bons reflexes en cas de dermatite atopique Avril 2018.
- [187] JF.Stalder, S.Barbarot. Education du patient atteint de dermatite atopique : l'école de l'atopie. Novembre 2012.
- [188] C.Bernier. Quelle prise en charge pour les dermatites atopiques sévères et chroniques de l'enfant ? Annales de dermatologie et de vénéréologie Janvier 2005 ; vol 132, supplément 1 : pp267-81.
- [189] P.Fortier. Traitement par la photothérapie. In : La dermatite atopique, Mai 2000. Ed John Libbey : pp125-34.
- [190] D.Vital Durand, C. Le Jeunne. PUVAthérapie ou photochimiothérapie : psoralène ou méthoxypsoralènes. Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : pp654-5.
- [191] JC.Béani. Photothérapie UVB et PUVAthérapie. Thérapeutique dermatologique Avril 2012.
- [192] Le traitement par la lumière. Site www.dermato-info.fr mis à jour en Octobre 2014, consulté en Mai 2018.
- [193] Y.De Prost. Doit-on utiliser les immunosuppresseurs au cours de la dermatite atopique ? In : La dermatite atopique, Mai 2000. Ed John Libbey : pp107-11.
- [194] D.Vital Durand, C. Le Jeunne. Immunosuppresseurs. Dorosz-guide pratique des médicaments 2014. Ed Maloine ; 33^{ème} édition : 1082-99.
- [195] C.Goujon, et al. Efficacité du méthotrexate (MTX) versus ciclosporine (Cy) dans la dermatite atopique (DA) modérée à sévère de l'adulte. Annales de dermatologie et de vénéréologie DEcembre 2014 ; vol 141, issue 12 : pS302.
- [196] Association des collègues des enseignants d'immunologie des universités de langue française. Eczéma allergique de contact : physiopathologie, diagnostic, étiologie, évolution, traitement. Item 114.
- [197] J-P.Belon, S.Faure, F.Pillon. Eczéma de contact. Dans : Pathologies et thérapeutiques commentées 2013, els Masson : pp83-85.
- [198] CEDEF. Allergies cutanéomuqueuse chez l'enfant et l'adulte : eczéma de contact. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2008 ; vol 135S : ppF88-94.
- [199] E.Collet, M.Castelain, C.Creuzot-Garcher. Formes cliniques des allergies de contact oculaires et palpébrales.
- [200] B.Mortemousque, D.Brémond-Gignac. Allergie oculaire. In : Surface oculaire, 2015. Els Masson, chapitre 5 : pp229-32.
- [201] PJ. Frosch, J.Geier, W.Uter, A.Goossens. Réaliser des tests épicutanés avec les produits du patient. Biotribune Novembre 2009. Ed Springer ; vol 32 : pp6-13.
- [202] INRS. Les allergènes de la batterie standard dans l'environnement professionnel et non professionnel. Document pour le médecin du travail n°113. 2008 : pp99-117.
- [203] INRS. Dermatoses professionnelles allergiques aux métaux, première partie : Allergie de contact au nickel. Document pour le médecin du travail n°121. 2010 : pp91-104.
- [204] INRS. Dermatoses professionnelles allergiques aux métaux, deuxième partie : Allergie de contact au composé du chrome. Document pour le médecin du travail. 2010 : pp1-13.
- [205] INRS. Dermatoses professionnelles allergiques aux métaux, troisième partie : Allergie de contact au cobalt. Document pour le médecin du travail. 2010.
- [206] A.Nosbaum, C.Calvano. Pose des patch-tests Février 2016.
- [207] M.Vigan. Lecture des tests épicutanés. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2009 ; vol 139 : pp606-9.
- [208] D.Tennstedt. Tests épicutanés : indications ou quand les réalise. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2009. Els Masson ; vol 136 : pp579-83.
- [209] CEDEF. Tests cutanés allergologiques. Cours sémiologie Mai 2011.
- [210] Laboratoire Destaing. Dermatologie et tests épicutanés-batterie européenne.
- [211] MN.Crépy. Dermatite de contact d'origine professionnelle : conduite à tenir. Référence en santé au travail Mars 2013 ; n°133 : pp109-25.
- [212] F.Bontemps. Eczéma de contact. In : Le conseil à l'officine dans la poche 2012. Ed Le moniteur des pharmacies ; 7^{ème} édition : pp52-3.
- [213] F.Bontemps. Brûlure. In : Le conseil à l'officine dans la poche 2012. Ed Le moniteur des pharmacies ; 7^{ème} édition : pp16-17.
- [214] J-P.Belon, S.Faure, F.Pillon. Brûlures. Dans : Pathologies et thérapeutiques commentées 2013, els Masson : pp30-2.
- [215] F.Bontemps. Ampoules. In : Le conseil à l'officine dans la poche 2012. Ed Le moniteur des pharmacies ; 7^{ème} édition : pp6-7.
- [216] F.Moreddu. Pathologies dermatologiques et maladies éruptives : éruption infectieuses ou parasitaires. In : Le conseil pédiatrique à l'officine 2008. Ed Wolters Kluwer : pp84-97.

- [217] F.Bontemps. Furoncle. In : Le conseil à l'officine dans la poche 2012. Ed Le moniteur des pharmacies ; 7^{ème} édition : pp64-5.
- [218] Infection cutanéomuqueuse, bactérienne et mycosique : impétigo, folliculite/furoncle, érysipèle. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2003. Item n°87 ; vol 130 : 3S47-3S52.
- [219] CEDEF. Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2015. Els Masson ; vol 142S : ppS83-S100.
- [220] CH.Chartier, O.Chosidow, M.Janier, N.Dupin, I.Alcaraz, N.Spenatto. M.S.T mineures : ectoparasites externes et molluscums contagiosums. Recommandations diagnostiques et thérapeutiques pour les maladies sexuellement transmissibles Fevrier 2016.
- [221] J-P.Belon, S.Faure, F.Pillon. Acné. Dans : Pathologies et thérapeutiques commentées 2013, els Masson : pp2-5.

Annexe 1

Sévérité de la DA évaluée par le SCORAD

SCORAD
EUROPEAN TASK FORCE
DERMATITE ATOPIQUE

Nom Prénom

Date de Naissance

Date de Visite

Steroïde local utilisé :

Puissance (marque)

Quantité/mois

Nombre de poussées/ mois

Chiffres entre parenthèses pour enfants de moins de 2 ans

A : ETENDUE (Indiquer les zones atteintes)

B : INTENSITE

CRITERE	INTENSITE
Erythème	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Oedème/papule	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Lésions suintantes ou croûteuses	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Excoriations	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Lichenification	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Secheresse cutanée*	<input style="width: 100%;" type="text"/>

METHODE DE CALCUL

CRITERES D'INTENSITE
(surface représentative moyenne)

0 = absent
1 = bénin
2 = modéré
3 = sévère

*La secheresse cutanée est évaluée sur des zones saines

C : SYMPTÔMES SUBJECTIFS
PRURIT + PERTE DE SOMMEIL

SCORAD $A/5 + 7B/2 + C$

Echelle analogique visuelle
(moyenne des 3 derniers jours ou nuits)

Prurit (0 à 10)

Perte de sommeil (0 à 10)

TRAITEMENT :

OBSERVATIONS :

SERMENT DE GALIEN

~~~~~

Je jure, en présence des maîtres de la faculté 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.

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**E**n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

# Résumé

---

La dermatologie se pose comme un versant complexe de la médecine de par, non seulement, l'hétérogénéité des formes cliniques individu-dépendantes, tributaires du patrimoine génétique, du statut immunologique, de la constitution, ou encore, de l'état cutané du patient et de par la multitude des prises en charge qui en découle.

Au sein de l'officine elle demeure un problème complexe récurrent pour lequel les compétences et l'accessibilité du pharmacien sont régulièrement sollicitées que ce soit sous la forme d'une demande spontanée ou de conseils associés à une ordonnance.

Ce travail se veut donc être un guide pour l'aide au diagnostic et à la prise en charge des principales dermatoses à collection liquidienne et, en particulier pour les pathologies vésiculeuses.

La première partie permettra de faire des rappels, dans un premier temps, sur la structure et les fonctions de la peau et de son microbiome ainsi que, dans un deuxième temps, sur les caractéristiques des différentes lésions de la surface cutanée qu'elles soient primaires ou secondaires et les moyens d'identification de ces altérations en retraçant les étapes de l'interrogatoire à mener au comptoir et en suggérant des exemples de questions à poser au patient.

La seconde partie passera en revue l'état des connaissances de 6 pathologies vésiculeuses rencontrées tout au long de la vie : les infections cutané-muqueuses par les virus de la famille des *herpesviridae* que sont : la varicelle, ainsi que sa résurgence : le zona et les infections à *herpes virus simplex* : l'herpès oro-facial et l'herpès génital ; le syndrome pieds-mains-bouche dont les formes bénignes rencontrées en France contrastent fortement avec les épidémies meurtrières qui sévissent en Asie-Pacifique ; la dermatite atopique dont la physiopathologie complexe en font une maladie chronique au retentissement parfois important qui aura nécessité l'émergence d'une conférence de consensus concernant sa prise en charge et la mise en place d'une véritable éducation thérapeutique du patient ; enfin, la dermatite allergique de contact.

Chaque pathologie sera l'objet d'un état des lieux des connaissances concernant sa physiopathologie, son épidémiologie, les moyens diagnostics existants (clinique pour la plupart mais faisant intervenir la biologie dans certains cas précis), ses manifestations symptomatologiques et leur potentiel retentissement sur la vie pour les maladies chroniques ainsi que les stratégies de prise en charge, qu'elles soient issue de recommandations officielles ou le simple reflet d'habitudes professionnelles.

La troisième et dernière partie se veut plus synthétique, abordant les critères diagnostics, contextes d'apparition et stratégies thérapeutiques des principales dermatoses à collection liquidienne rencontrées au comptoir et résumant, sous forme d'arbres décisionnels, les conduites à tenir en terme de diagnostic et de prise en charge des 6 pathologies vésiculeuses détaillées dans la partie précédente.

**Mots clés :** *Dermatologie, lésions de la peau, varicelle, zona, herpès, syndrome pieds-mains-bouche, dermatite atopique, eczéma de contact, prise en charge, conduites à tenir.*