Mensuel # 256 • Novembre 2016
Cahier 1

réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

JIRD

Comptes rendus des 12es JIRD

22 et 23 septembre 2016

Palais des Congrès de Versailles

Carnet de suivi électronique
pour vos patients souffrant d'urticaire chronique spontanée

urtiCARE

Chez lui, le patient réalise le suivi de ses symptômes grâce :

- **aux fonctions photo** et prise de notes
- **aux questionnaires de scores** (UAS7, DLQI)

En consultation, vous évaluez rapidement et simplement l'évolution de la maladie grâce :

- **aux rapports de synthèse** (fonction export PDF)

Téléchargez l'application, en flashant le QR code ou rendez-vous sur www.bienvivremapeau.fr, AppStore ou Android Market

AppStore

Android Market

Cette application n'a pas vocation à donner un avis médical ou un diagnostic et ne se substitue en aucun cas à une consultation médicale.

Bien vivre ma peau
RECHERCHE EN DERMATOLOGIE

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

D17192– Mars 2016

JIRD

13es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

Retenez dès à présent les dates des 13es JIRD :

Jeudi 19 et vendredi 20 octobre 2017

Palais des congrès – Versailles

TRAITEMENT DE LA GALE DUE À L'INFESTATION PAR SARCOPTES SCABIEI
À PARTIR DE 1 MOIS [1]

ASCABIOL®

BENZOATE DE BENZYLE 10% - Émulsion pour application cutanée

- UN TRAITEMENT DE **1ère INTENTION**[2]
- REMBOURSÉ À **65 %**[2]
- **2 APPLICATIONS** à 8 jours d'intervalle[1]
- DÈS L'ÂGE DE **1 MOIS**[1]

1) RCP Ascabiol®. - 2) HAS - Avis de la commission de la transparence d'Ascabiol® du 22 Juin 2016.
Pour une information complète sur ce médicament, consultez la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

16/188 - Novembre 2016 - Visa 16/07/69516026/PM/001 - Visa expire en Septembre 2018

Zambon

réalités
THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Comité Scientifique

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez,
Dr R. Baran, Pr N. Basset-Seguin,
Dr P. Beaulieu, Pr C. Bedane,
Pr P. Berbis, Pr C. Bodemer,
Dr P. Bouhanna, Pr F. Cambazard,
Pr E. Caumes, Pr A. Claudy,
Pr B. Cribier, Pr Y. De Prost,
Pr V. Descamps, Pr L. Dubertret,
Pr N. Dupin, Dr S. Fraitag,
Pr C. Francès, Pr J.J. Grob,
Pr J.P. Lacour, Pr C. Lebbé,
Pr D. Lipsker, Pr J.P. Marty,
Pr J. Meynadier, Pr M. Mokni,
Dr S. Mordon, Pr J.P. Ortonne,
Pr P. Morel, Dr G. Rousselet,
Dr M.D. Vignon-Pennamen

Comité de Lecture/Rédaction

Dr G. Abirached, Dr S. Barbarot,
Dr O. Bayrou, Dr E. Bourrat,
Dr S. Dahan, Pr O. Dereure,
Dr A. Dupuy, Dr D. Kerob,
Dr I. Lazareth, Dr J.M. Mazer,
Dr I. Moraillon, Dr N. Schartz

Rédacteur en Chef

Dr M. Rybojad

Directeur de la Publication

Dr R. Niddam

Secrétariat de Rédaction

M. Meissel, A. Le Fur, J. Laurain

Rédacteur graphiste

M. Perazzi

Maquette, PAO

J. Delorme

Publicité

D. Chargy

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

Imprimerie

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4e trimestre 2016

Novembre 2016
Cahier 1
#256

Jeudi 22 septembre 2016
Peau et œil

Mise au point interactive

9 **Blépharites et pathologies cutanées**
S. Doan

Questions flash

12 **Les conjonctivites fibrosantes : le point de vue du dermatologue**
M. Alexandre

13 **La rosacée oculaire**
G. Gabison

14 **GVH oculaire : juste une sécheresse ?**
A. Rousseau

15 **L'eczéma des paupières : l'a-peu près n'est pas une solution**
D. Tennstedt, M. Baeck

16 **Paupières infiltrées : quel arbre décisionnel ?**
P.-V. Jacomet

Jeudi 22 septembre 2016
Peau et système nerveux

Mises au point interactives

20 **Prurit sine materia et sujet âgé : une maladie des petites fibres ?**
L. Misery

22 **Taches café au lait chez l'enfant**
M. Rybojad

Questions flash

25
- **Devant quel signe cutané doit-on évoquer une dysraphie spinale et quels examens pratiquer ?**
- **Quels sont les hémangiomes à risque pouvant faire évoquer une atteinte du système nerveux ?**
- **Connaissez-vous le "red scrotum syndrome" ?**

D. Bessis

27
- **Glossodynies : pièges diagnostiques**
- **Signes cutanés indispensables à connaître devant faire évoquer une atteinte neurologique chez l'enfant**

C. Girard

29
- **Érythermalgie : quand y penser ?**
- **Érythermalgie : un exemple de canalopathie aux cibles thérapeutiques nouvelles**

L. Misery

30 **Quoi de neuf dans la prise en charge d'une hyperhidrose ?**
H. Maillard

31 **Le Parkinson, une maladie à expression dermatologique**
Ph. Humbert

Vendredi 23 septembre 2016

De l'immunité aux maladies inflammatoires

Mises au point interactives

36 **Reste-t-il des voies à moduler dans le psoriasis ? Concepts actuels et futures voies**
J.-D. Bouaziz

38 **Microbiome cutané et maladies cutanées inflammatoires : un dialogue permanent ?**
O. Dereure

43 **Pelade, vitiligo : se dirige-t-on enfin vers des traitements efficaces ?**
T. Passeron

48 **Physiopathologie de la dermatite atopique et perspectives thérapeutiques systémiques**
S. Barbarot

Questions flash

51
- **Quand penser à des aphtes syndromiques ?**
- **Conduite à tenir devant un syndrome de Sweet**

S. Georgin-Lavialle

53
- **Quel bilan et quel suivi pour le purpura rhumatoïde en 2016 ?**
- **Quels signes dermatologiques doivent faire évoquer une maladie auto-inflammatoire ?**

M. Piram

55 **Contraception et lupus**
N. Costedoat-Chalumeau

56 **Quand le dermatologue doit-il évoquer un déficit immunitaire primitif ?**
D. Nouar

57
- **Quand faut-il penser à une urticaire systémique ?**
- **Les syndromes sclérodermiformes : ne pas se tromper !**

M. Jachiet

58 **L'urticaire chronique en 10 questions**
A. Du-Thanh

60 **Quels sont les examens complémentaires de débrouillage et leur pertinence en cas de suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe ?**
C. Francès

62
- **Le mastocyte dans tous ses états**
- **Algorithme décisionnel et espoirs thérapeutiques dans les mastocytoses**

S. Barete

Un cahier 2 : "RESOPSO – Soirée d'automne" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 37.

JIRD

12es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

Jeudi 22 Septembre 2016

Peau et œil

Sous la présidence de E. Gabison

Picato®
(mébutate d'ingénol) Gel
150 µg/g, 500 µg/g

Traitement des Kératoses Actiniques*

Traitement cutané des Kératoses Actiniques discrètes, cliniquement typiques, non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes

LEO®

*discrètes cliniquement typiques, non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques

LEO

Place dans la stratégie thérapeutique : Picato® sera donc réservé aux kératoses actiniques cliniquement typiques, discrètes, non-hypertrophiques, non-hyperkératosiques, multiples et rapprochées, en cas de contre-indication aux traitements de première intention et en premier lieu à la cryothérapie. En cas d'échec de la prise en charge initiale bien conduite, il n'y a pas de donnée disponible permettant d'orienter le choix du prescripteur (avis de la commission de la transparence de Picato® du 26 juin 2013)

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78960 Voisins le Bretonneux
Tél : 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr

Visa 15/04/66866548/PM/002 - MAT-00735 - 06/2015 - © LEO Pharma - Toutes les marques LEO mentionnées appartiennent au groupe LEO - LEO Pharma, RCS Versailles n°572 208 122 - SAS au capital de 9.000.000€

Mise au point interactive

Blépharites et pathologies cutanées

→ S. DOAN
Ophtalmologiste, Hôpital Bichat et Fondation A. de Rothschild, PARIS.

L'origine embryologique commune entre la peau et la surface oculaire (conjonctive, cornée, paupières) explique que de nombreuses pathologies cutanées ont aussi une expression oculaire, en particulier conjonctivale. Nous détaillerons avant tout les atteintes de la rosacée et de la dermite séborrhéique, puis de la dermatite atopique.

Rosacée, dermite séborrhéique et œil

La rosacée cutanée et la dermite séborrhéique s'accompagnent très souvent d'une atteinte oculaire. Ces deux maladies sont très fréquentes et représentent, sur le plan ophtalmologique, une grande partie des irritations oculaires chroniques.

Si les tableaux cutanés sont différents, l'atteinte oculaire est très similaire, se résumant le plus souvent à une blépharite et à un inconfort oculaire. En cas de rosacée, l'atteinte oculaire peut être isolée ou précéder l'atteinte cutanée dans 20 % des cas, ce qui rend plus difficile le diagnostic.

1. Mécanismes

Il existe constamment une atteinte des glandes de Meibomius palpébrales dont le produit de sécrétion a pour rôle de limiter l'évaporation des larmes. Le meibum est trop visqueux et stagne dans les glandes, ce qui a plusieurs conséquences :
– une sécheresse oculaire qualitative par hyperévaporation ;
– un enkystement des glandes de Meibomius, avec parfois inflammation aiguë sous forme de chalazion ;
– une dénaturation physico-chimique du meibum par prolifération bactérienne, source d'inflammation du bord libre ;
– une prolifération bactérienne aboutissant elle-même à des réactions infectieuses (orgelet), toxiniques (hyperhémie) ou immunologiques (conjonctivite phlycténulaire, kératite catarrhale, sclérite) au niveau de la conjonctive et de la cornée ;
– la prolifération de *Demodex folliculurum* et/ou *brevis* dont la pathogénicité oculaire est controversée

2. Signes fonctionnels

Ce sont avant tout ceux de la sécheresse oculaire : sensations oculaires de corps étranger, de brûlure, de picotements et parfois larmoiement paradoxal. Un prurit ou des sensations de brûlure du bord libre palpébral sont fréquents. Une rougeur oculaire (***fig. 1***) ou palpébrale est souvent rapportée par les patients.

3. Signes cliniques

Le bord libre palpébral est souvent inflammatoire, hyperhémique, siège de

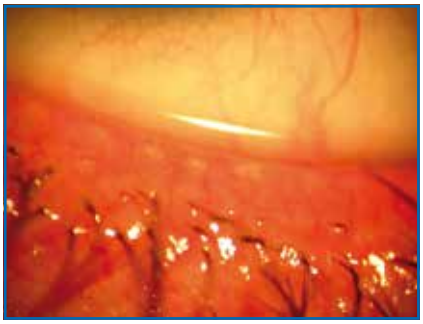


Fig. 1 : Blépharite dans une rosacée.

télangiectasies et de bouchons obstruant les méats des glandes de Meibomius, et de croûtes à la base des cils (***fig. 1***). Les conjonctives bulbaire (blanc de l'œil) et palpébrale sont hyperhémiques.

4. Complications

Elles sont nombreuses :
– au niveau de la paupière : chalazions, orgelets ;
– au niveau de la conjonctive : conjonctivite immunologique dite phlycténulaire, conjonctivite fibrosante (diagnostic différentiel d'une pemphigoïde des muqueuses), sclérite ;
– au niveau cornéen : kératites inflammatoires (***fig. 2***) pouvant entraîner une

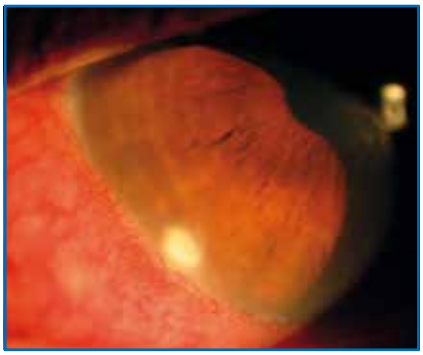


Fig. 2 : Rosacée oculaire. Conjonctivite et kératite immunologiques.

Mise au point interactive

perforation cornéenne ou aboutir à des cicatrices opaques néovasculaires sources d'une baisse de vision.

La rosacée oculaire de l'enfant ou de l'adulte jeune, appelée également kératoconjonctivite phlycténulaire, est particulière en raison de son évolution et de sa gravité potentielle. Elle débute par des chalazions récurrents, puis des épisodes d'yeux rouges avec photophobie qui traduisent la présence d'une kératoconjonctivite chronique. Une atteinte cutanée est souvent présente mais discrète, à type d'érythrocouperose ou d'éruption papuleuse fugace. Un avis ophtalmologique est essentiel pour mettre en route le traitement adapté qui évitera la survenue de complications potentiellement cécitantes.

5. Traitements

Le traitement de base vise à réguler la sécrétion meibomienne et à pallier la sécheresse oculaire. Il est basé sur les soins des paupières et les larmes artificielles.

Les soins des paupières doivent être quotidiens et consistent en un réchauffement palpébral doux pendant 5 minutes, suivi d'un massage appuyé des paupières pour exprimer les sécrétions meibomiennes. Une toilette du bord libre avec des lingettes ou des produits émollients peut compléter le traitement en cas de croûtes importantes. Les larmes artificielles sans conservateur seront utilisées systématiquement.

Dans les formes rebelles à ce traitement de base, une antibiothérapie prolongée par cyclines ou azithromycine sera le plus souvent efficace. L'azithromycine est particulièrement intéressante car, du fait de sa demi-vie longue, elle permet une administration discontinue. Par voie orale, on peut proposer le schéma suivant : 250 mg matin et soir 3 jours de suite, 1 à 3 fois par mois. Par voie locale en collyre, un traitement de 3 jours (1 goutte matin et soir) répété 1 à 3 fois par mois est également efficace, mais pas toujours bien toléré.

Seules les formes avec inflammation cornéenne sévère nécessiteront l'usage des corticoïdes en collyre oculaire, voire de la ciclosporine en collyre en cas de corticodépendance.

Dermatite atopique et œil

Dans 25 à 40 % des cas de dermatite atopique, une atteinte oculaire ou périoculaire peut survenir. Elle se limite le plus souvent à un eczéma des paupières et à une conjonctivite peu sévère, mais peut parfois être beaucoup plus sévère, avec atteinte cornéenne et menace visuelle, dans le cadre d'une kératoconjonctivite atopique.

Contrairement à l'atteinte cutanée, la maladie oculaire ne survient en général que chez l'adulte à partir de 30 ans. L'évolution se fait par poussées sur un fond chronique d'intensité variable. Les mécanismes expliquant la maladie sont un mélange d'hypersensibilité immédiate et d'hypersensibilité à médiation cellulaire.

1. Signes fonctionnels

Les signes fonctionnels au cours des crises sont souvent très invalidants : prurit très important, sensation de corps étranger, de brûlure oculaire, larmoiement et sécrétions. La photophobie doit faire redouter la présence d'une kératite.

2. Signes cliniques

Les signes cliniques sont ceux d'une conjonctivite chronique importante : hyperhémie conjonctivale, œdème conjonctival, larmoiement, sécrétions.

Il existe presque toujours un eczéma chronique des paupières avec des squames géantes, une peau cartonnée et une perte des cils caractéristiques de la maladie

Fig. 3 : Blépharite d'une dermatite atopique.

(***fig. 3***). L'examen de la cornée montre souvent une kératite ponctuée ainsi qu'une néovascularisation.

3. Complications

Des ulcères cornéens peuvent survenir, se compliquant de surinfection, cicatrice opaque et baisse de vision. Les surinfections staphylococciques, herpétiques ou fungiques sont fréquentes. Une déformation cornéenne peut survenir progressivement (kératocône).

Une fibrose conjonctivale avec brides palpébro-oculaires peut être présente et évoquer une pemphigoïde des muqueuses.

La maladie nécessitant souvent une corticothérapie locale au long cours, des complications iatrogènes, telles que la cataracte ou le glaucome cortisonique, sont fréquentes et représentent des causes majeures de baisse de vision. L'atopie s'associe par ailleurs classiquement à une cataracte et au décollement de la rétine.

4. Traitements

>>> Traitements topiques oculaires

Le traitement de base fait appel aux collyres antiallergiques (antidégranulants mastocytaires, antihistaminiques), aux antihistaminiques oraux et aux rinçages oculaires avec du sérum physiologique non conservé.

Les poussées inflammatoires nécessitent fréquemment le recours aux corticoïdes en collyre. En cas de corticodépendance, la ciclosporine en collyre peut être tentée, mais elle est mal tolérée.

>>> Traitements cutanés

Comme dans tout eczéma, on utilise des produits hydratants et des dermocorticoïdes de faible puissance. Une surveillance initiale de la tension oculaire doit être demandée en cas d'utilisation quotidienne afin de dépister une hypertonie oculaire cortico-induite. Cette complication est une éventualité rare, survenant en général dès le début du traitement, mais qui peut évoluer vers un glaucome cortisonique si elle n'est pas dépistée.

Le tacrolimus en pommade cutanée à basse concentration appliqué sur les paupières est extrêmement utile. Il permet non seulement un meilleur contrôle de l'eczéma, mais il a aussi souvent un effet bénéfique sur l'atteinte oculaire même. Il permet fréquemment de diminuer l'utilisation de collyre anti-inflammatoire.

Dans les formes très sévères cécitantes, un traitement immunosuppresseur systémique (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil) peut être indiqué.

Enfin, une chirurgie cornéenne reconstructrice à type de greffe peut être nécessaire, mais elle a souvent un pronostic médiocre.

Conclusion

Les blépharites avec atteinte cutanée sont fréquentes et variées. La spécificité des tableaux oculaires ainsi que celle des traitements nécessitent une collaboration étroite entre les deux spécialités concernées.

Pour en savoir plus

- Doan S. *La sécheresse oculaire : de la clinique au traitement*. Med'com, 2009, Paris, 192 pp.
- Doan S, Mortemousque B, Pisella PJ. *L'allergie oculaire : du diagnostic au traitement*. Med'com, 2011, Paris, 256 pp.

L'auteur a déclaré être consultant pour les laboratoires Alcon, Allergan, Bausch & Lomb, Horus, Santen, Thea.

Questions flash

Les conjonctivites fibrosantes : le point de vue du dermatologue

M. ALEXANDRE
Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes-IDF, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Les conjonctivites fibrosantes ne sont pas uniquement l'affaire de l'ophtalmologiste et, bien souvent, leur prise en charge nécessite une collaboration étroite entre ophtalmologistes et dermatologues.

Schématiquement, on distingue deux situations :
– celle au cours de laquelle l'ophtalmologiste sollicite le dermatologue ;
– celle au cours de laquelle, à l'inverse, le dermatologue a besoin de l'expertise de l'ophtalmologiste.

>>> L'expertise du dermatologue au service de l'ophtalmologiste au cours d'une conjonctivite fibrosante

Il s'agit le plus souvent du bilan étiologique d'une conjonctivite fibrosante, avec de nombreux diagnostics possibles. Certaines situations ne requièrent pas d'avis dermatologique soit parce qu'il s'agit d'un diagnostic évident (antécédent de nécrolyse épidermique toxique, de brûlure…), soit parce qu'il s'agit d'un diagnostic purement ophtalmologique (séquelle de conjonctivite infectieuse, trachome ou conjonctivite fibrosante induite par des collyres). Tandis que d'autres sont des diagnostics dermatologiques où l'examen cutanéo-muqueux du dermatologue, éventuellement associé à des examens complémentaires, va pouvoir orienter l'ophtalmologiste. Parmi ces causes dermatologiques, deux diagnostics sont au premier plan :
– les lichens : lichen plan (LP) ou lichen plan pemphigoïde (LPP) ;
– les pemphigoïdes des muqueuses (PM),

Fig. 1 : Conjonctivite fibrosante au cours d'une pemphigoïde cicatricielle : inflammation, comblement du cul-de-sac conjonctival et symblépharon (stade IIC IIIA) (photo du Dr Serge Doan).

Fig. 2 : Conjonctivite fibrosante au cours d'une pemphigoïde cicatricielle : ankyloblépharon (stade IV) (photo du Dr Serge Doan).

notamment la pemphigoïde cicatricielle (PC), qui constitue la principale cause de conjonctivite fibrosante (***fig. 1 et 2***).

Ces diagnostics engagent le pronostic visuel en l'absence de traitement.

Le dermatologue pourra également être utile dans le diagnostic d'une rosacée, d'une atopie ou d'un syndrome de Sjögren pourvoyeurs de conjonctivites fibrosantes, en gardant à l'esprit à la fois que la rosacée oculaire et la kératoconjonctivite atopique peuvent évoluer sans signe cutané associé et qu'il faut rester prudent avec ces diagnostics car, s'agissant de pathologies fréquentes, on peut les poser par "facilité" et méconnaître un lichen ou une PM en réalité associés.

Ce sont donc ces diagnostics de lichen et PM qu'il faut s'acharner à poser ou à éliminer par un examen attentif de la peau et de toutes les muqueuses, en connaissant la possibilité de lésions totalement asymptomatiques (notamment génito-anales et laryngées). L'examen clinique recherchera des lésions actives de PM (bulles et érosions) et des lésions cicatricielles (atrophie, lésions pseudo-lichéniennes, synéchies), ainsi que des lésions blanches évocatrices de lichen.

On pratiquera, bien sûr, des biopsies pour histologie et immunofluorescence directe (IFD) et, si possible, immunomicroscopie électronique (IME) en préférant la peau puis la bouche, puis les organes génitaux externes et l'anus, le but étant d'essayer d'éviter autant que possible d'avoir à biopsier la conjonctive car on sait que ce geste peut aggraver la maladie. Néanmoins, on peut être amené à le faire chez des patients ayant une atteinte oculaire isolée. Par expérience, les biopsies ORL et œsophagiennes rapportent de minuscules fragments et ne sont presque jamais contributives. Les examens sérologiques – IFI (immunofluorescence indirecte), IFI peau clivée, ELISA et Western Blot – sont rarement contributifs, l'immense majorité des patients atteints de PM n'ayant pas d'anticorps (AC) circulants.

>>> L'expertise de l'ophtalmologiste au service du dermatologue au cours d'une conjonctivite fibrosante

Les situations sont ici plus variées.

- Le 1er cas de figure est celui d'un patient suivi pour une PM et pour lequel le dermatologue demandera à l'ophtalmologiste de dépister une atteinte oculaire non évidente. En effet, si les fibroses évoluées (grade 3 ou 4) sont faciles à dépister pour le dermatologue, cela peut être plus difficile pour les grades 2 et quasi impossible pour les grades 1. Par ailleurs, l'ophtalmologiste va permettre de scorer précisément l'inflammation et la fibrose. Il est ainsi capital de statuer d'emblée sur la pré-

sence d'une atteinte ophtalmologique et sur sa sévérité, car cela conditionne les choix thérapeutiques, les formes oculaires graves étant une indication aux immunosuppresseurs en 1re intention alors que les moins sévères peuvent être traitées par dapsone.

● Le 2e cas de figure est celui de la surveillance d'une PM avec atteinte oculaire sous traitement pour laquelle l'ophtalmologiste va s'assurer que les objectifs thérapeutiques (disparition de l'inflammation et des sécrétions) sans progression de la fibrose sont bien atteints. Par ailleurs, en cas de rougeur oculaire, l'ophtalmologiste pourra dépister les causes de rougeur non liées à l'activité de la PM (kératite, trichiasis…).

● Le 3e cas de figure est celui dans lequel l'ophtalmologiste va pouvoir prendre en charge ce qui est spécifiquement chirurgical, notamment la correction d'un trichiasis, en gardant à l'esprit que cela ne peut se faire qu'une fois la maladie parfaitement stable et contrôlée par le traitement médical et sous couvert d'un renforcement de celui-ci au risque d'aggraver la maladie.

En résumé :

● Les conjonctivites fibrosantes ont des causes multiples et, dans de nombreux cas, le dermatologue peut aider au diagnostic étiologique.

● Tout doit être mis en œuvre pour ne pas méconnaître les diagnostics de lichen plan, lichen plan pemphigoïde et pemphigoïde des muqueuses.

● La biopsie conjonctivale ne s'envisage qu'en dernier recours.

● Le traitement est avant tout médical.

● La prise en charge chirurgicale ne doit jamais être envisagée si la maladie n'est pas contrôlée.

● Une collaboration étroite ophtalmologiste/dermatologue est indispensable à une bonne prise en charge des malades.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

La rosacée oculaire

G. GABISON
Praticien attaché à l'APHP,
Cabinet de Dermatologie, SAINT-MAURICE.

La rosacée est une pathologie fréquente en dermatologie, avec une nette prédominance féminine (2/3 des cas) ; elle est plus fréquente à partir de 30 ans.

En ophtalmologie, il existe une parité sexuelle ainsi qu'une forme spécifique de l'enfant.

Les atteintes ophtalmologiques sont sous-estimées, pouvant être discrètes, avec une dissociation anatomoclinique inverse à celle retrouvée en dermatologie. Ainsi, en dermatologie, les patientes se plaignent de sensations de brûlure et de peau irritable alors qu'il n'y a pas de lésion visible. En revanche, en ophtalmologie, l'atteinte peut être sévère avec très peu de signes cliniques. Ces derniers sont à rechercher en raison de leur gravité potentielle.

Si nous considérons l'ensemble des atteintes ophtalmologiques :
– 20 % sont isolées ;
– dans 30 % des cas, les atteintes dermatologiques et ophtalmologiques ont commencé en même temps ;
– 50 % débutent par une rosacée cutanée, l'atteinte ophtalmologique étant secondaire sans que l'on puisse parler de complication.

On compte quatre formes cliniques de rosacée :
– forme érythémateuse : *flush*, télangiectasies ("couperose") : c'est déjà de la rosacée ;
– forme papulo-pustuleuse ;
– rhinophyma (qui peut toucher d'autres zones du visage : menton, front, joue, oreilles…) ;
– forme oculaire.

Il existe une variante : la forme granulomateuse non inflammatoire, caractérisée par un œdème dur, typiquement du front, mais c'est un diagnostic à évoquer devant une modification fixe d'une autre partie du visage.

Il convient d'interroger nos patients à la recherche de signes ophtalmologiques souvent non signalés. Ceux-ci sont non spécifiques :
– sensation de corps étranger ;
– sécheresse oculaire objectivable ;
– picotement, prurit, brûlures ;
– blépharite ;
– rougeur du bord libre des paupières ;
– croûtelles à la base des cils ;
– orgelet, perte des cils ;
– chalazion, granulome lipidique : mébium visqueux ;
– hyperhémie conjonctivale ;
– inflexion des cils vers l'intérieur de l'œil : trichiasis, d'où un frottement provoquant une irritation cornéenne ;
– vision floue transitoire fluctuante du fait d'une mauvaise qualité des larmes ;
– la dernière complication, et la plus sévère, est l'atteinte cornéenne avec douleur, photophobie et baisse de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité.

En dehors du chalazion et de l'atteinte cornéenne, ces signes sont communs à la rosacée et à la dermite séborrhéique. Dans le cas de la dermite séborrhéique, le mébium est irritant.

Physiopathologie plurifactorielle

Avant tout, il existe un terrain favorisant, aussi appelé "malédiction des Celtes"

Questions flash

(blonds aux yeux clairs) et des facteurs déclenchants ou aggravants : exposition aux intempéries, aux UV, alcool, le *Demodex* et ses bactéries associées…

Le traitement repose sur une bonne hygiène palpébrale à vie :
– applications de gants de toilette tièdes ;
– massages ;
– larmes artificielles.

Les traitements médicamenteux sont :
– les cyclines *per os* pendant plusieurs mois ;
– l'azithromycine 500 mg *per os*, à raison de 3 j/semaine pendant 4 semaines ;
– un collyre à l'azithromycine en cure, à raison de 3 j/semaine pendant 4 semaines ;
– le traitement des chalazions repose sur une corticothérapie locale qui diminue aussi la néoangiogenèse.

Ces traitements doivent être réévalués régulièrement afin d'adapter la fréquence des cures. Nos confrères ophtalmologistes utilisent des collyres à la ciclosporine pour l'épargne corticoïde.

Enfin, malgré un traitement bien conduit, les rechutes sont fréquentes, justifiant la collaboration entre le dermatologue et l'ophtalmologiste.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

GVH oculaire : juste une sécheresse ?

A. ROUSSEAU
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

L'**allogreffe de moelle osseuse** reste un excellent moyen de guérir de nombreuses hémopathies malignes, dont elle représente le traitement électif. La **maladie du greffon contre l'hôte ou GVH** (*Graft versus host*) constitue la première cause de morbi-mortalité après allogreffe de moelle osseuse. Le principal facteur de risque de survenue de la GVH est le degré d'incompatibilité HLA entre le receveur et le donneur. Dans les allogreffes géno-identiques (donneur et receveur issus de la même fratrie, avec antigènes HLA communs), le risque de GVH se situe entre 10 et 50 %, tandis qu'il atteint 75 % en cas de greffe phéno-identique (donneur non apparenté au receveur).

On distingue deux grandes formes cliniques de GVH : aiguë et chronique.

1. La GVH aiguë

Elle survient classiquement dans les 100 jours suivant l'allogreffe et fait suite à une activation des cellules présentatrices d'antigène (CPA) de l'hôte secondaire aux dégâts causés par le "conditionnement" de l'allogreffe (chimiothérapie intensive et parfois irradiation corporelle totale). Les CPA activent à leur tour les lymphocytes du greffon, conduisant à un relargage massif de cytokines. L'atteinte systémique peut être extrêmement sévère, impliquant la peau (*rash* morbilliforme allant jusqu'à l'épidermolyse bulleuse), le foie et le tractus gastro-intestinal. Sur le plan oculaire, la GVH aiguë se caractérise par une conjonctivite de sévérité variable, allant de la simple hyperhémie à la formation de pseudomembranes conjonctivales. Le traitement comporte des agents lubrifiants, des collyres aux corticoïdes et antiseptiques en cas de surinfection, ainsi que le débridement mécanique des fausses membranes conjonctivales, sans lequel peuvent se développer des lésions de fibrose conjonctivale (symblépharons).

2. La GVH chronique

Elle apparaît théoriquement 3 mois après l'allogreffe et correspond à une guérison aberrante du système immunitaire, en partie liée à une involution thymique secondaire aux dégâts du conditionnement de l'allogreffe et de la GVH aiguë. Le thymus est alors incapable d'éliminer les lymphocytes autoréactifs. S'ensuivent des tableaux évocateurs de maladie auto-immune. Sur le plan cutané, l'atteinte est lichénoïde et sclérodermiforme, plus ou moins diffuse, avec des lésions volontiers hyper et hypopigmentées. Des atteintes digestives, pulmonaires ou hématologiques peuvent être associées.

L'atteinte oculaire est très fréquente : en cas de GVH systémique, elle concerne 50 à 90 % des malades. Les facteurs de risque identifiés d'atteinte oculaire sont l'existence d'une atteinte cutanéomuqueuse, les antécédents de GVH aiguë, l'existence d'un tableau systémique sévère, ainsi qu'une sérologie positive pour le virus d'Epstein-Barr (EBV) chez le donneur.

Le tableau oculaire est la conséquence d'une destruction des glandes lacrymales et meibomiennes par le GVH, responsable d'une sécheresse oculaire et d'une inflammation de la surface oculaire qui prend certains aspects du syndrome de Goujerot. Les patients se plaignent de brûlures oculaires, de photophobie et de blépharospasme. L'hyperhémie conjonctivale est fréquente. La sécheresse se traduit par une **kératite ponctuée** superficielle, volontiers dense, parfois filamenteuse. Des lésions de **fibrose conjonctivale**, témoignant du passé de GVH aiguë, complètent souvent le tableau. Dans les cas les plus sévères, des ulcères de cornée, voire des perforations cornéennes, peuvent survenir. D'autres manifestations oculaires inflammatoires, telles que des sclérites et des uvéites, sont plus rares.

Le retentissement sur la qualité de vie des patients est souvent majeur. Le traitement vise à **diminuer l'inflammation de la surface oculaire :** cures courtes de collyres aux corticoïdes pour éviter

les effets secondaires oculaires et, surtout, **collyre à la ciclosporine** au long cours. Il convient également de pallier l'hyposécrétion lacrymale (substituts lacrymaux et bouchons méatiques). Dans les cas les plus sévères de kératite, le **collyre au sérum autologue** (préparé à partir d'un prélèvement sanguin du patient) ou les **lentilles sclérales** peuvent soulager les patients.

Bien plus qu'une simple sécheresse oculaire, la GVH oculaire est une authentique maladie inflammatoire – responsable d'altérations majeures de la qualité de vie des patients et dont les complications sont potentiellement cécitantes – qui doit le plus souvent bénéficier d'une prise en charge spécialisée.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

- Examen cutané complet à la recherche de signes à distance (dermatite atopique, urticaire...).
- Paramètres vitaux et température (infections aiguës, atteinte thyroïdienne...)
- Anamnèse médicamenteuse détaillée (inhibiteurs calciques, somnifères et antidépresseurs en particulier).
- Bilan allergologique : tests épicutanés (batterie standard européenne et batteries cosmétique ou professionnelle selon l'anamnèse), *pricks tests*.
- Biologie sanguine : NFS, plaquettes, CRP, fonction hépatique, rénale, thyroïdienne, enzymes musculaires, ANA, anticorps anti-ADN, ECA, calcémie (C1Inh, C1q)...
- Avis ophtalmologique si douleurs oculaires, conjonctivite, baisse de l'acuité visuelle...
- Scanner (cellulite, recherche paranéoplasique).
- Autres : radiographie du thorax, ECG, échographie cardiaque.

Tableau I : Bilan à réaliser en cas d'œdème des paupières en fonction des éventuels signes cliniques associés.

L'eczéma des paupières : l'a-peu près n'est pas une solution

D. TENNSTEDT, M. BAECK
Cliniques Universitaires Saint-Luc, BRUXELLES.

La pathologie palpébrale est très fréquente en consultation dermatologique. Le dermatologue est souvent confronté à un réel challenge diagnostique face aux œdèmes palpébraux en raison des étiologies diverses et complexes. Ceux-ci représentent parfois le signe unique ou inaugural d'une affection locale ou systémique. Il convient donc de faire un bilan complémentaire lorsque cela s'avère nécessaire afin de ne pas méconnaître des pathologies devant être rapidement prises en charge.

Les paupières sont facilement le siège d'œdèmes en raison de leur finesse, de la laxité de la peau, de l'absence d'hypoderme et de la disposition anatomique qui ne permet pas la dispersion des fluides. L'œdème est dû à l'accumulation de liquide dans les espaces interstitiels du derme des régions orbitaires et/ou palpébrales. Il résulte soit d'une diminution du drainage interstitiel, soit d'une augmentation du flux liquidien des vaisseaux vers l'interstitium.

Plusieurs étiologies peuvent être envisagées face un œdème palpébral (***tableau I***). Le dermatologue doit mettre en évidence, en un premier temps, tous les signes associés à celui-ci, qu'ils soient locaux ou généraux. Cependant, dans tous les cas, une dermatite de contact doit systématiquement être recherchée et la plupart du temps investiguée.

L'atteinte des paupières est souvent érythémato-vésiculeuse en cas de dermatite allergique de contact aiguë ou érythémato-squameuse en cas de dermatite de contact chronique. Dans certains cas, la clinique de l'eczéma de contact est déroutante aux paupières et s'observe sous forme purement œdémateuse ou érythémato-œdémateuse.

Le cas clinique présenté correspond à un homme âgé de 77 ans envoyé en urgence par son gastro-entérologue qui le soigne pour une hépatite C (traitement par télaprévir, peg-interféron alpha-2a, ribavirine). Il existe un important œdème (vaguement érythémateux) des paupières apparu depuis 2 mois à l'interruption du traitement par télaprévir (***fig. 1***). Le patient est bricoleur et aide fréquemment son fils qui est peintre en bâtiment. Diverses hypothèses diagnostiques avaient déjà été envisagées (et éliminées) : origine thyroïdienne, décompensation cardiaque, dermatopolymyosite, compression de la veine cave, origine médicamenteuse, glomérulonéphrite… L'application locale de crèmes corticoïdes est sans effet ! La prise d'antihistaminique n'améliore pas la symptomatologie.

Une mise au point par tests épicutanés permet de mettre en évidence une nette sensibilisation à la méthylisothiazolinone. À l'anamnèse rétrospective, le patient nous explique qu'il utilise volon-

Fig. 1.

Questions flash

Fig. 2.

tiers des produits à usage cosmétique sur le visage. Deux d'entre eux contenaient de la méthylisothiazolinone. Leur éviction a entraîné une résorption de la réaction œdémateuse (***fig. 2***). Il est toutefois possible que l'exposition aux peintures (contenant de la méthylisothiazolinone) lors de son travail avec son fils ait joué un rôle quant au déclenchement de sa dermatose (eczéma de contact aéroporté).

La plupart des eczémas de contact des paupières s'observent chez les sujets féminins. Dans le cas d'une suspicion d'allergie de contact, il convient de réaliser une anamnèse précise. Les différentes origines de ces eczémas de contact sont diverses : par contact direct (topiques sur les paupières, collyres ophtalmologiques associés à une conjonctivite…), par contact ectopique manuporté (vernis à ongles ou ongles artificiels…) ou par contact *via* les cheveux (colorations capillaires ou shampooings…) et, finalement, par contact aéroporté (parfums, pesticides, médicaments, peintures…). Il est, dès lors, indispensable de réaliser des tests épicutanés à l'aide d'une batterie standard et cosmétique, et de tester les différents produits personnels utilisés par les patients. Il ne faut cependant pas négliger une éventuelle origine professionnelle ou liée à l'environnement.

Conclusion

Le dermatologue se retrouve souvent au premier plan lors du diagnostic étiologique d'un œdème des paupières. Il existe plusieurs diagnostics cliniques faciles à poser, cependant il ne faut pas oublier des pathologies plus complexes, pour lesquelles un bilan complémentaire complet (avec, en particulier, une série de tests épicutanés) doit être réalisé ainsi qu'une collaboration avec d'autres médecins spécialistes pour une prise en charge optimale.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Paupières infiltrées : quel arbre décisionnel ?

P.-V. JACOMET
Oculoplasticien, Fondation Rothschild, PARIS.
Centre Ophtalmologique, NEUILLY-SUR-SEINE.

Cas clinique

Patiente de 65 ans présentant une lésion remaniée, inflammatoire, évoluant depuis plusieurs mois, traitée initialement pour un chalazion (***fig. 1***).

Fig. 1.

Que proposez vous ?

Il fallait répondre à cette question soit une biopsie, soit une biopsie exérèse chirurgicale, car nous sommes dans le cadre d'une lésion suspecte à type de carcinome sébacé. Il atteint principalement la paupière supérieure, mimant un chalazion enkysté ou inflammatoire (***fig. 2***), d'où le piège diagnostique fréquent qui lui vaut le nom de *masquerade syndrome* des Anglo-Saxons. Le pronostic de cette tumeur est sombre (mortalité de 20 à 30 % à 5 ans) en raison d'un envahissement locorégional, de métastases dues souvent à un diagnostic tardif. Le traitement associe la chirurgie et la radiothérapie adjuvante.

Fig. 2.

Ainsi, devant toute infiltration palpébrale remaniée, on évoquera en priorité les diagnostics suivants :

>>> Carcinome basocellulaire

Tumeur maligne palpébrale la plus fréquente (plus de 90 %) (***fig. 3***), sa localisation est typiquement en paupière inférieure.

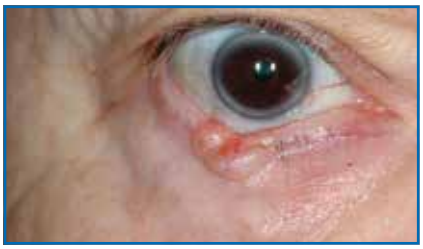


Fig. 3.

Les facteurs de risque sont l'âge, un phototype clair et l'exposition solaire. Différents types histologiques sont décrits. La forme nodulaire ou perlée est la plus fréquente. La forme pigmentée est trompeuse, car elle peut souvent être confondue avec un nævus chez le sujet de phototype brun. La forme sclérodermiforme, au niveau du canthus interne, est de mauvais pronostic en raison d'un fort risque d'extension orbitaire.

SORIATANE®
10 mg
25 mg gélules

acitrétine

Faire peau neuve

MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE SORIATANE® (acitrétine) :

- prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues ;
- renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

Formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.

Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telle que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier…).

Formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Dans les formes sévères de psoriasis, SORIATANE® est un traitement par voie générale de 2e intention, le méthotrexate restant le traitement de référence. Pour les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation, SORIATANE® est un traitement de 1re intention en cas d'échec du traitement topique seul basé sur l'utilisation quotidienne des émollients.(1)

Médicament **TÉRATOGÈNE** : dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire.
Pour plus d'informations sur ce médicament, consulter la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

(1) Avis de la commission de transparence du 15 octobre 2014.

KÉRATOLYTIQUE SYSTÉMIQUE

laboratoire arrow

INSPIRÉ PAR VOUS,
DÉVELOPPÉ PAR NOUS.

Arrow génériques SAS - 26 avenue Tony Garnier - 69007 Lyon - SAS au capital de 36 945 840,47 € - RCS Lyon 433 944 485

136-AG-06/2016 et 16/07/60292349/PM/001

Questions flash

Le traitement est essentiellement chirurgical, impliquant le respect de berges saines de sécurité (2 mm) avec contrôle histologique extemporané. Une radiothérapie complémentaire est parfois indiquée, notamment dans les types sclérodermiformes.

>>> Carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde (***fig. 4 et 5***) est beaucoup plus rare que le carcinome basocellulaire et plus agressif du fait d'un potentiel métastatique.

Fig. 4 et 5.

Les facteurs de risque sont une lésion précancéreuse préexistante, l'âge, le sexe masculin, un phototype clair, l'exposition solaire, mais aussi une prédisposition génétique (*Xeroderma pigmentosum*, albinisme). L'atteinte est spécifique en paupière supérieure, bien que plus fréquente en paupière inférieure. La confusion avec un chalazion est également fréquente.

Le traitement est chirurgical avec contrôle extemporané, suivi d'une radiochimiothérapie adjuvante.

>>> Mélanome cutané

Bien que rare, la fréquence du mélanome cutané (***fig. 6***) est en progression du fait des expositions solaires répétées. Les autres facteurs de risque sont les antécédents familiaux, le phototype clair, un nævus dysplasique préexistant. C'est actuellement la principale tumeur cutanée d'issue fatale.

Fig. 6.

La plupart des mélanomes palpébraux sont pigmentés, mais on retrouve une part non négligeable de mélanomes achromes (***fig. 7***).

Fig. 7.

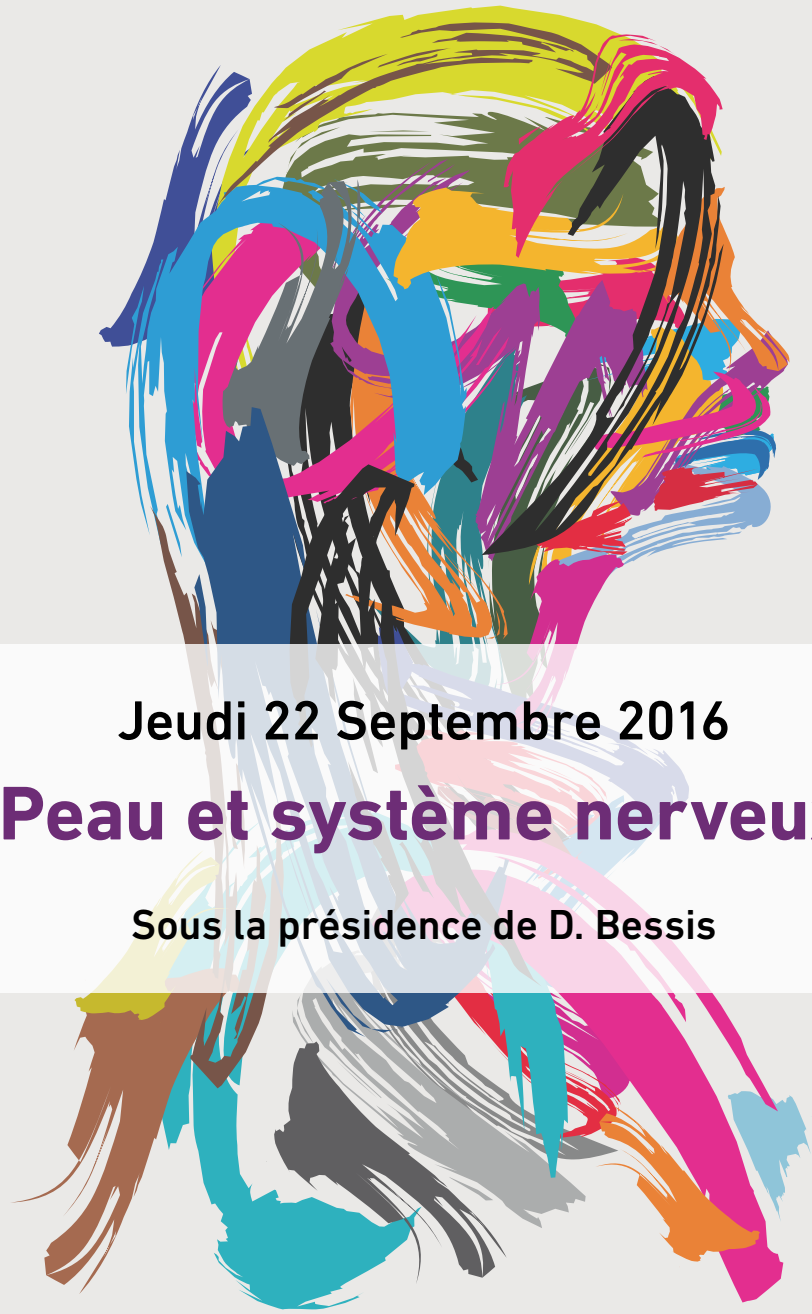
Le diagnostic est réalisé au moyen d'une biopsie exérèse qui permet en plus d'avoir un facteur pronostique par l'indice de Breslow. Un bilan d'extension et une biopsie des aires ganglionnaires sont actuellement réalisés.

Ainsi, devant la grande diversité d'infiltrations palpébrales, on n'hésitera pas, au moindre doute, à réaliser une biopsie pour analyse histologique afin d'adapter le traitement en fonction du diagnostic.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

JIRD

12es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie



Jeudi 22 Septembre 2016

Peau et système nerveux

Sous la présidence de D. Bessis

Mises au point interactives

Prurit sine materia et sujet âgé : une maladie des petites fibres ?

→ **L. MISERY**
Service de Dermatologie,
CHU de BREST.

Le prurit *sine materia* se définit comme étant un prurit sans lésion dermatologique pouvant l'expliquer. Il peut toutefois exister des lésions de grattage et cela est même fréquent, l'ensemble des lésions constituant le prurigo. Le prurit *sine materia* reste idiopathique dans 30 % des cas, mais il convient de rechercher activement une cause.

Il faut bien comprendre que le prurit ne naît pas forcément dans la peau. En effet, avoir conscience du prurit signifie qu'auparavant il y a eu activation successive des terminaisons nerveuses dans la peau, mais aussi activation des neurones depuis la peau jusqu'aux ganglions rachidiens, puis à la moelle épinière. Ensuite, il y a eu activation d'un deuxième neurone de la moelle épinière au cerveau et, enfin, activation de nombreuses régions cérébrales. Ces neurones peuvent également être activés par des substances actives produites au cours de nombreuses maladies.

Il existe ainsi un grand nombre de prurits non dermatologiques susceptibles d'avoir différentes causes :
– une insuffisance rénale chronique ;
– une cholestase hépatique ;
– des hémopathies, en particulier les lymphomes et les syndromes myéloprolifératifs ;
– des troubles endocriniens et métaboliques, tels que le diabète, la grossesse, une carence en fer ou des dysthyroïdies ;
– des prurits neuropathiques ;
– des prurits psychogènes ;
– un prurit sénile ;
– d'autres causes, telles que les causes médicamenteuses, les prurits paranéoplasiques ou un syndrome paraviral (VIH-VHC).

L'interrogatoire et l'examen clinique permettent généralement d'avoir une orientation étiologique. Parfois, ils ne sont pas informatifs et un bilan paraclinique peut être nécessaire, incluant une numération formule, une mesure de la vitesse de sédimentation, une créatininémie, un bilan hépatique, une glycémie à jeun et une hémoglobine glyquée, un dosage du fer sérique, un dosage de la TSH, une électrophorèse des protéines, des sérologies virales et parasitaires, une radiographie thoracique et une échographie abdominale. La biopsie de peau avec immunofluorescence n'a d'intérêt que chez la personne âgée.

Le prurit *sine materia* est plus fréquent chez la personne âgée car ses pathologies sont d'emblée plus fréquentes et les médicaments pris beaucoup plus nombreux. Rechercher des prises de médicaments potentiellement pruritogènes chez une personne âgée doit d'ailleurs être le premier réflexe.

Mais ce prurit *sine materia* chez la personne âgée peut aussi être lié à une désafférentation sensorielle périphérique et centrale permettant ainsi la survenue de sensations "parasites" qui n'auraient pas été perçues autrement. Une activité réduite peut également diminuer le seuil de perception de sensations anormales. Enfin, le rôle d'une peau sèche est discuté, mais il est bien possible.

Les prurits *sine materia* peuvent effectivement être annonciateurs d'une pemphigoïde dans un certain nombre de cas et il faut donc systématiquement réaliser une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe chez les personnes âgées. Il a, en effet, été montré que la recherche de dépôts d'auto-anticorps dans la peau pouvait s'avérer positive et était alors souvent annonciatrice d'une évolution vers une pemphigoïde bulleuse.

Existe-t-il un prurit sénile autonome, c'est-à-dire un prurit de la personne âgée ayant un déterminisme propre ? Cela apparaît possible et peut être expliqué de plusieurs manières :
– la xérose : cette hypothèse est généralement évoquée mais probablement avec excès, même si la peau est effectivement plus sèche en cas de prurit sénile ;
– le rôle de l'histamine a été évoqué, mais il semble peu probable devant l'absence d'efficacité des antihistaminiques ;
– une désafférentation par diminution du nombre de terminaisons nerveuses

paraît le plus probablement expliquer le prurit sénile, qui est alors l'équivalent du membre fantôme.

Une hypothèse n'exclut pas l'autre car il a été montré que le fait d'hydrater la peau augmentait la qualité des perceptions sensorielles cutanées et pouvait donc assez logiquement permettre de diminuer l'intensité du prurit sénile.

Le traitement du prurit, chez une personne âgée ou non, doit avant tout être étiologique. De petits moyens tels qu'avoir les ongles coupés courts ou éviter tout ce qui peut favoriser l'apparition de prurit ou l'exacerbation peuvent également être utiles. Les émollients semblent donc intéressants, mais il faut privilégier les antiprurigineux locaux afin de casser le cercle vicieux prurit-grattage-prurit et d'apporter un soulagement souvent temporaire mais appréciable. Parmi ceux-ci, on peut citer Sensinol, AtopiControl ou XeraCalm.

Tout traitement systémique doit être utilisé avec prudence chez la personne âgée. Les corticoïdes topiques sont déconseillés en cas de prurit *sine materia* car ils paraissent l'entretenir et l'aggraver. Les corticoïdes oraux n'ont aucun intérêt. Les antihistaminiques peuvent parfois sembler efficaces, mais il faut se souvenir que l'effet placebo est extrêmement fréquent en cas de prurit. L'hydroxyzine, par son effet antihistaminique, anti-cholinergique et anxiolytique, peut être intéressante, mais il faut garder à l'esprit qu'elle est contre-indiquée en cas de glaucome et de rétention urinaire. Les antidépresseurs peuvent être utilisés, eux aussi avec prudence.

Le prurit neuropathique doit être évoqué devant un prurit associé à des paresthésies (picotements, brûlures, fourmillements, tiraillements), voire à des sensations douloureuses. Il convient aussi de l'évoquer lorsqu'il est associé à un déficit sensoriel. L'allokinésie est souvent observée : il s'agit du déclenchement d'un prurit par le toucher léger. Il en est de même de l'hyperkinésie, prurit excessif déclenché par un stimulus prurigineux. Le signe du glaçon est également évocateur de prurit : l'application d'un glaçon sur la peau permet une sédation rapide.

Les causes de prurit neuropathique sont multiples. Il s'agit rarement d'une atteinte du système nerveux central : tumeur, abcès, anévrisme, syringomyélie ou sclérose en plaques. Il s'agit plus fréquemment d'une atteinte du système nerveux périphérique avec les neuropathies périphériques, les ganglionopathies, le zona et les algies post-zostériennes qui sont en réalité très souvent prurigineuses. Il faut penser à quelques neuropathies de compression localisées : le prurit brachioradial, la notalgie paresthésique et quelques autres localisations. Il faut enfin penser aux neuropathies des petites fibres.

Les neuropathies des petites fibres constituent un groupe de maladies identifiées depuis une quinzaine d'années, liées à une atteinte des terminaisons nerveuses, essentiellement cutanées. Classiquement, les signes sensitifs commencent aux mains et aux pieds, puis s'étendent, mais en réalité, les neuropathies des petites fibres peuvent commencer en n'importe quelle zone du tégument. Il faut rechercher une cause bien que les neuropathies des petites fibres restent en général idiopathiques. Naturellement, il n'y a aucune anomalie observée à l'électromyogramme. Le dermatologue peut jouer un rôle particulier car le diagnostic est souvent réalisé devant des biopsies cutanées étagées. Celles-ci doivent être effectuées 10 cm au-dessus de la malléole externe et 30 cm en dessous de l'épine iliaque antéro-supérieure, puis immédiatement fixées dans du paraformaldéhyde à 4 % et, enfin, être analysées dans des centres entraînés.

Devant un prurit neuropathique, le traitement étiologique reste bien entendu la meilleure solution lorsqu'il est possible. De même, il ne faut pas négliger les mesures thérapeutiques habituelles en cas de prurit ainsi que le soutien psychologique. Si le prurit est localisé, on peut envisager l'application d'anesthésiques locaux ou de capsaïcine, ou même de tacrolimus (hors AMM). Si le prurit est généralisé, il faut plutôt envisager un traitement par gabapentine ou prégabaline, d'autres traitements relevant d'une prise en charge plus spécialisée.

En conclusion, il faut rechercher activement une ou plusieurs causes devant un prurit *sine materia*, y compris (et même peut-être surtout) chez la personne âgée. Parmi ces causes, il faut penser aux neuropathies des petites fibres. Le prurit sénile n'est pas univoque. Il peut être la conséquence du vieillissement, mais probablement plus du vieillissement du système nerveux que du vieillissement cutané, par une diminution du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques et donc une désafférentation.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Mises au point interactives

Taches café au lait chez l'enfant

→ **M. RYBOJAD**
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les taches café au lait (TCL) sont des macules brun clair, fréquentes chez les enfants, dont la taille varie entre 0,5 et 50 cm de diamètre. Après avoir éliminé cliniquement, voire histologiquement, un certain nombre de diagnostics différentiels (nævus, pigmentation post-inflammatoire, mastocytose cutanée…), la conduite à tenir dépend essentiellement du nombre de TCL.

La présence de moins de 3 TCL chez un enfant peut être considérée comme normale. En revanche, la présence de plus de 6 TCL doit faire fortement suspecter une neurofibromatose de type 1 (NF1). En effet, les TCL sont les signes les plus précoces et les plus fréquents de la NF1. Le diagnostic de la maladie repose sur des critères cliniques validés. Le diagnostic moléculaire doit être proposé et impose une prise en charge par un généticien spécialisé dans cette pathologie (conseil génétique).

En cas de TCL multiples, il convient de rechercher d'autres signes de la maladie (petites taches café au lait ou "éphélides" des plis axillaires et inguinaux et du cou, neurofibromes rares chez l'enfant, nodules iriens de Lisch à l'examen ophtalmologique après 6 ans).

Entre 3 et 6 TCL, une surveillance clinique régulière est conseillée car le nombre des TCL augmente rapidement en cas de NF 1 au cours des premières années de vie.

Enfin, il existe d'exceptionnels syndromes avec TCL multiples en dehors de la NF 1.

Définition

Les taches café au lait (TCL) sont des macules pigmentées ovalaires, de coloration brun clair, à contour régulier, d'un diamètre de 0,5 à 50 cm et de localisation ubiquitaire. L'examen histologique de ces lésions met en évidence une augmentation du contenu épidermique en mélanine, sans modification du nombre des mélanocytes, ce qui les distingue des nævus congénitaux qui imposent une prise en charge spécifique.

Savoir reconnaître une tache café au lait

La TCL correspond à une anomalie congénitale du système mélanocytaire de la peau. Il s'agit d'une macule de couleur beige à brun, homogène, de taille et de forme très variables. Petites ou moyennes, grossièrement arrondies ou ovalaires, leur taille augmente avec la croissance.

Taches café au lait isolées

Elles sont relativement banales (10 à 20 % de la population générale) et sont rassurantes quand :
– il n'y a pas d'antécédent familial de NF1 (importance de l'arbre généalogique) ;
– leur taille est inférieure à 1,5 cm et leur nombre inférieur à 3 ;
– il n'y a pas de pseudo-lentigines associées au niveau des plis, ni de signe cardinal de NF1 ;
– il n'y a pas de nodules de Lisch à l'examen ophtalmologique chez l'enfant et chez ses parents, en sachant qu'ils ne sont visibles qu'après 6 ans ;
– elles n'ont pas d'évolutivité ni de dysmorphisme associé.

On peut ainsi rassurer les parents et proposer une simple surveillance.

Taches café au lait et neurofibromatose

Signe le plus fréquent et le plus précoce de la NF1, les taches café au lait sont quasi constantes et présentes le plus souvent dès la naissance : de dimensions variables (petites à géantes), elles augmentent progressivement en taille et en nombre durant l'enfance. Il s'agit de macules de coloration homogène plus ou moins foncée, parfois à la limite de la visibilité, aux contours bien limités et

de répartition aléatoire. À l'adolescence, elles sont présentes dans plus de 90 % des cas. Cependant, ni leur nombre ni leur taille ne constituent un critère de sévérité de la maladie.

1. On devra rechercher un syndrome dysmorphique en cas de :

– retard statural ;
– macrocéphalie (30-50 %) ;
– anomalies squelettiques avec dysplasie congénitale des os longs ou du sphénoïde ;
– cyphoscoliose fréquente ;
– mains trapues ;
– brièveté du V ;
– *pectus excavatum*.

>>> **Des troubles d'apprentissage** sont très fréquents et doivent être pris en charge activement par une équipe entraînée.

>>> **Les lentigines des plis** sont des TCL de petite taille (1-3 mm de diamètre). Il s'agit de macules brun clair, d'apparition plus tardive. Leur localisation axillaire est quasi pathognomonique, mais elles peuvent siéger aux plis inguinaux, sous-mammaires et périnéaux. Elles sont rarement visibles avant 2 ans et notées dans 80 % des cas dès l'âge de 6 ans.

>>> **On insistera sur l'hamartome anémique,** ou hamartome fonctionnel en rapport avec une vasoconstriction permanente des vaisseaux dermiques superficiels. On note la présence de macules claires aux contours émiettés qui ne rougissent pas (absence de vasodilatation) au frottement ou au changement de température. Attention, multiples et/ou de grande taille, elles peuvent être un signe précoce de NF1 !

>>> **Les autres manifestations cutanées** (neurofibrome plexiforme ou cutané) ont une valeur diagnostique essentielle.

2. Les manifestations extracutanées

Squelettiques, neurologiques (gliome du chiasma), les manifestations extracutanées imposent un bilan : IRM cérébrale, radiographies du squelette.

3. Arbre généalogique et conseil génétique

L'arbre généalogique et le conseil génétique, comme dans toute pathologie génétique, sont indispensables.

La NF1 représente 95 % des neurofibromatoses et correspond à l'une des maladies autosomiques dominantes (AD) les plus fréquentes, avec une incidence d'une naissance sur 3 000. La pénétrance est virtuellement de 100 % à l'âge de 8 ans.

La NF1 est due à des mutations inactivatrices sur le gène *NF1*, gène suppresseur de tumeur codant pour la neurofibromine, protéine régulant négativement la voie de signalisation Ras-MAPK. Il s'agit de diverses mutations (non-sens, micro-délétion/micro-insertion, plus rarement faux sens ou grande délétion) du gène *NF1*, gène suppresseur de tumeur de grande taille (350 kb-60 exons) localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q11.2) et codant pour la neurofibromine, protéine cytoplasmique appartenant à la famille des protéines GAP à activité GTPasique. Elle stimule la conversion de la forme active de Ras (Ras-GTP) en forme inactive Ras-GDP et constitue un régulateur négatif de la voie de Ras/MAP kinases, cette dernière interagissant avec la voie de signalisation mTOR.

La neurofibromine intervient donc dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Les mutations germinales sont réparties sur l'ensemble du gène et généralement spécifiques à chaque famille. Il s'agit de mutations *de novo* dans environ la moitié des cas. L'expression phénotypique est variable, même au sein d'une même famille, et peut-être liée à la participation de gènes "modificateurs" actuellement non identifiés.

4. Diagnostic de la NF1

Deux critères sont nécessaires (***tableau I***) pour pouvoir poser le diagnostic de NF1.

En cas de TCL peu nombreuses, le diagnostic s'orientera vers une NF2.

Les TCL sont segmentaires dans la NF5, où peuvent coexister sur un même territoire une pseudarthrose tibiale et un neurofibrome plexiforme.

Les TCL familiales, éparses et nombreuses, isolées ou associées à des nodules de Lisch, feront rechercher une NF6.

5. Conduite à tenir

Après avoir éliminé cliniquement un certain nombre de diagnostics différentiels (nævus, pigmentation post-inflammatoire, mastocytose cutanée…), la conduite à tenir dépend essentiellement du nombre de TCL :

1. Avant 12 ans : au moins 6 taches café au lait d'un diamètre supérieur à 5 mm. Après 12 ans : au moins 6 taches café au lait d'un diamètre supérieur à 15 mm.
2. Au moins 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme.
3. Pseudo-éphélides axillaires ou inguinales.
4. Gliome des voies optiques.
5. Au moins 2 hamartomes iriens (nodules de Lisch)
6. Une lésion osseuse spécifique (dysplasie sphénoïdale, amincissement de la corticale d'un os long avec ou sans pseudarthrose).
7. Antécédents familiaux directs de NF1.

Tableau I : Critères diagnostiques de la NF1.

Mises au point interactives

– la présence de moins de 3 TCL chez un enfant est normale ;
– la présence de plus de 6 TCL doit faire fortement suspecter une NF1. En effet, les TCL sont les signes les plus précoces et les plus fréquents de cette maladie. Le diagnostic moléculaire doit être proposé ;
– en cas de TCL multiples, il convient de rechercher d'autres signes de la maladie (petites taches café au lait ou "éphélides" des plis axillaires et inguinaux et du cou, neurofibromes rares chez l'enfant, nodules iriens de Lisch à l'examen ophtalmologique après 6 ans) ;
– entre 3 et 6 TCL, une surveillance clinique régulière est conseillée car le nombre des TCL augmente rapidement en cas de NF1 au cours des premières années de vie.

Autres syndromes avec TCL multiples

Il existe d'exceptionnels syndromes avec TCL multiples en dehors de la neurofibromatose de type 1.

1. Le syndrome de Legius

Proche de la NF1, il a été récemment identifié (*New neurofibromatosis 1-like phenotype*).

Le diagnostic est à évoquer en cas de :
– TCL multiples (> 5) et lentigines axillaires ou inguinales (uni ou bilatérales) ;
– macrocéphalie et phénotype proche du syndrome de Noonan ;
– difficultés d'apprentissage ;
– mais surtout en l'absence d'autres critères de la NF1.

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante. Le syndrome de Legius est en rapport avec des mutations du gène *SPRED1* (régulateur négatif de la voie des MAP kinases). Le risque à long terme est mal connu mais beaucoup moins grave que la NF1.

2. TCL et syndrome d'Albright

Le syndrome de McCune-Albright (SMA) est classiquement défini par une triade clinique comportant une dysplasie fibreuse des os (DFO), des taches "café au lait" et une puberté précoce. La prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000. La DFO peut impliquer un ou plusieurs sites squelettiques et se manifeste par une boiterie et/ou une douleur et, parfois, par une fracture pathologique. La scoliose est fréquente et peut être évolutive.

Outre la puberté précoce (saignements vaginaux ou développement précoce du tissu mammaire chez les filles, élargissement des testicules et du pénis et comportement sexuel précoce chez les garçons), d'autres endocrinopathies d'hypersécrétion peuvent être présentes (hyperthyroïdie, acromégalie, syndrome de Cushing et hyperphosphaturie). Les taches "café au lait" apparaissent en général durant la période néonatale, mais c'est le plus souvent la puberté précoce ou la DFO qui attirent l'attention médicale. Une atteinte rénale est observée chez environ 50 % des patients.

Le diagnostic du SMA est en général clinique. Des radiographies simples suffisent souvent à diagnostiquer la DFO, mais une biopsie des lésions de DFO peut être effectuée pour confirmer le diagnostic. L'évaluation des patients atteints du syndrome de McCune-Albright doit être guidée par la connaissance de l'ensemble des atteintes possibles et par des examens appropriés. Un test génétique est possible, mais il n'est pas disponible en routine. Le SMA est dû à des mutations somatiques du gène *GNAS* et, plus spécifiquement, à des mutations de la protéine régulatrice de l'AMPc, la protéine Gs alpha.

L'étendue du SMA dépend de la prolifération, de la migration et de la survie des cellules dans lesquelles la mutation a eu lieu spontanément durant le développement embryonnaire

En conclusion, on retiendra que :
– la présence de 1 à 3 TCL isolées chez l'enfant d'âge scolaire est le plus souvent sans signification pathologique ;
– en présence de 6 TCL ou plus, le diagnostic de NF1 doit être systématiquement suspecté et justifier un examen ophtalmologique et un suivi neuropédiatrique. La biologie moléculaire doit être proposée de même qu'une consultation et un conseil génétique concernant le risque de transmission à la descendance ;
– le syndrome de Legius (syndrome NF1-*like*) associe TCL et lentigines axillaires ; il n'expose pas au risque de neurofibrome ni de tumeur cérébrale ;
– au cours du syndrome de McCune-Albright, les TCL sont le plus souvent larges et segmentaires, à bords irréguliers et déchiquetés et délimités par rapport à la ligne médiane.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Devant quel signe cutané doit-on évoquer une dysraphie spinale et quels examens pratiquer ?

D. BESSIS
Département de Dermatologie,
Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier.

Le terme de dysraphie (“mauvaise suture”) désigne *stricto sensu* les anomalies de fermeture du tube neural. Dans la pratique, ce terme désigne également les anomalies de fermeture médiane de la peau, des vertèbres, des muscles paravertébraux et des méninges.

La majeure partie des diagnostics de dysraphie spinale occulte est établie à partir des signes cutanés, en particulier chez le nouveau-né. Ceux-ci sont présents dans 3/4 des cas de dysraphie spinale, à proximité de la ligne médiane ou en zone paramédiane de la région lombo-sacrée, plus rarement au niveau thoracique ou cervical.

Les lésions cutanées suspectes de dysraphie spinale occulte doivent être évaluées par un interrogatoire familial et un examen physique complet, en particulier sur le plan neurologique. L’interrogatoire familial recherchera des antécédents personnels ou familiaux de malformations congénitales, d’anomalies neurologiques, de faiblesse ou de douleurs des membres inférieurs, de démarche anormale, de scoliose, de difficultés d’acquisition de la propreté, d’incontinence, d’infections urinaires récidivantes ou de méningites à répétition.

Fig. 1 : Exemples de manifestations dermatologiques associées à un fort risque de dysraphie spinale occulte. **A :** hypertrichose lombaire basse congénitale révélant une moelle attachée basse et un lipome du filum à l’IRM ; **B :** appendice caudal lombo-sacré reposant sur une malformation capillaire superficielle (coll. Dr M. Bigorre, CHRU de Montpellier) ; **C :** exemple de fossette lombo-sacrée atypique avec déviation du pli interfessier ; **D :** lipome paramédian fessier droit et déviation du pli interfessier en col de cygne.

Les principales manifestations dermatologiques associées à une dysraphie spinale occulte sont rappelées dans le ***tableau I*** et illustrées par la ***figure 1***.

Fort degré de suspicion (% de risque de dysraphie)	Faible degré de suspicion
• Hypertrichose lombo-sacrée/queue de faune (20-55 %) • Fossette lombo-sacrée atypique (40 %) • Hémangiome médian et lombo-sacré > 2,5 cm (1/3 des cas) • Appendice ou pseudo-appendice caudal, acrochordons (20-25 %) • Lipome (non connu) • Aplasie cutanée ou lésion cicatricielle (non connu)	• Malformation capillaire superficielle (angiome plan, télangiectasies) (non connu)

Tableau I : Principales manifestations dermatologiques associées à une dysraphie spinale occulte.

En cas de fort degré de suspicion de dysraphie spinale, la réalisation d’une imagerie par résonnance magnétique (IRM) médullaire est indispensable car elle constitue l’examen le plus sensible. L’échographie médullaire réalisée avant l’âge de 3 mois est tributaire de l’opérateur et constitue un examen moins sensible que l’IRM médullaire.

En cas de lésion peu suspecte de dysraphie, comme la présence d’un angiome plan médian lombaire ou lombo-sacré, la réalisation d’une échographie médullaire est justifiée avant l’âge de 3-4 mois. Au-delà, la réalisation d’une IRM nécessitant une anesthésie générale n’est pas indiquée et un suivi pédiatrique, en particulier neurologique, semble suffisant.

Questions flash

Quels sont les hémangiomes à risque pouvant faire évoquer une atteinte du système nerveux ?

D. BESSIS
Département de Dermatologie,
Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier.

On distingue schématiquement quatre situations à risque d'atteinte du système nerveux central en présence d'un ou plusieurs hémangiomes :
– le syndrome PHACE ;
– le syndrome PELVIS/SACRAL/LUMBAR ;
– l'hémangiomatose infantile multifocale (ou hémangiomatose néonatale diffuse, non abordée) ;
– les hémangiomes lombo-sacrés.

Au cours du syndrome PHACE(S) (anomalies de la fosse **P**ostérieure, **H**émangiome facial, anomalies **A**rtérielles intra et extra-crâniennes, anomalies **C**ardiaques congénitales et Coarctation aortique, anomalies oculaires [***Eye***] et **E**ndocriniennes, anomalies Sternales et raphé Supra-ombilical), les hémangiomes ont une localisation faciale (98 %), une distribution segmentaire et une large taille (> 5 cm de grand axe) (***fig. 1A***). La présentation clinique est parfois atypique avec un caractère télangiectasique et non prolifératif (forme à croissance minime ou abortive) (***fig. 1B***). Les atteintes neurologiques sont malformatives (syndrome de Dandy-Walker et malformations du cervelet) ou artérielles cérébrales et cervicales (risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, convulsions, déficit moteur, migraine), évolutives au cours de la première année de vie, voire plus tardivement (vasculopathie cérébrale occlusive progressive).

Fig. 1 : Exemples d'hémangiomes à risque d'atteinte du système nerveux central. **A :** syndrome PHACE (coll. Dr M. Bigorre, CHRU de Montpellier) ; **B :** hémangiome télangiectasique (forme abortive) hémifacial droit ; **C :** hémangiome lombo-sacré au cours d'un syndrome PELVIS.

Au cours du syndrome PELVIS (hémangiome **P**érinéal, malformations génitales **E**xternes, **L**ipomyéloméningocèle, anomalies **V**ésico-rénales, **I**mperforation anale, appendice cutané [***S**kin tag*])/SACRAL (dysraphie **S**pinale, anomalies **A**nogénitales, anomalies **C**utanées, anomalies **R**énales et urologiques, **A**ngiome, localisation **L**ombosacrée)/LUMBAR (hémangiome ou autre anomalie cutanée de l'hémicorps inférieur [***L**ower body*], anomalies/ulcérations **U**rogénitales, pathologie médullaire [***M**yelopathy*], déformations osseuses [***B**ony*], malformations **A**norectales et anomalies artérielles, anomalies **R**énales), les hémangiomes ont une localisation sacrée et/ou lombaire, et/ou périnéo-génitale, et/ou sur les membres inférieurs, une distribution segmentaire le plus souvent bilatérale et symétrique (***fig. 1C***). La présence d'un hémangiome à caractère réticulé, à croissance minime ou abortive est fréquente et évocatrice. Le principal risque médullaire est une moelle attachée.

La présence d'un hémangiome en position médiane lombo-sacrée ou sacrée et d'une taille supérieure à 2,5 cm de diamètre en période néonatale est associée à un risque de dysraphie dans près de 1/3 des cas, majoritairement asymptomatique. L'atteinte neurologique la plus fréquemment observée est une moelle attachée.

Connaissez-vous le "red scrotum syndrome" ?

D. BESSIS
Département de Dermatologie,
Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier.

Le syndrome du scrotum rouge, ou dysesthésie génitale masculine, est une affection chronique affectant avec prédilection les hommes d'origine caucasienne âgés de plus de 50 ans. Il se caractérise par un érythème associé à une sensation de brûlure ou de dysesthésie de la face antérieure du scrotum, et

Fig. 1 : Syndrome du scrotum rouge.

occasionnellement de la base ventrale du pénis (***fig. 1***). Schématiquement, trois critères diagnostiques peuvent être retenus :
– rougeur persistante du scrotum ;
– douleur et sensation de brûlure du scrotum ;
– absence de réponse aux traitements topiques.

De nombreux diagnostics différentiels sont fréquemment évoqués et doivent être éliminés dans le contexte d'érythème chronique du scrotum : épidermomycose, eczéma, psoriasis, érythrasma et maladie de Paget pour ne citer que les principaux. Cependant, la bonne limitation de l'érythème, l'absence ou le caractère modéré du prurit, la résistance voire l'aggravation des symptômes aux traitements antifongiques et aux dermocorticoïdes, ainsi que le soulagement par le froid doivent alerter le clinicien et redresser le diagnostic.

Le syndrome du scrotum rouge présente certaines similitudes avec :
– l'érythromélalgie, en raison du caractère rouge vif de l'érythème, de la sensation associée de brûlure, du soulagement par le froid et de l'absence d'efficacité des anti-inflammatoires topiques comme les dermocorticoïdes et le tacrolimus ;
– les "dynies" ou syndromes de douleurs régionales chroniques qui tendent à toucher les régions orocervicales et urogénitales (glossodynies, vulvodynies, orchidynies, coccygodynies, proctodynies et scrotodynies).

Il pourrait être en rapport avec une atteinte neuropathique périphérique des petites fibres d'un ou plusieurs nerfs de la région urogénitale : branche génitale du nerf génito-fémoral, branches scrotales postérieures du nerf périnéal, branche du nerf pudendal…

Le traitement repose sur l'arrêt des dermocorticoïdes ou d'autres topiques. Divers traitements systémiques ont été utilisés dans quelques cas avec efficacité : doxycycline (100 mg/j durant 2 à 3 mois), gabapentine ou prégabaline à doses progressivement croissantes, association doxycycline et amitriptyline.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

Glossodynies : pièges diagnostiques

C. GIRARD
Service de Dermatologie, CHU de MONTPELLIER.

Les glossodynies sont des douleurs chroniques de la langue sans lésion muqueuse objectivable à l'examen clinique. Les symptômes douloureux ne se limitent pas toujours à la langue et l'on parlera plus largement de stomatodynie ou de "syndrome de la bouche qui brûle". Leur physiopathologie demeure mal comprise, mais les glossodynies pourraient correspondre à une neuropathie et/ou un équivalent dépressif.

La fréquence des glossodynies est estimée entre 0,7 et 4,6 % de la population générale et représente 10 % des motifs de consultation pour des pathologies de la muqueuse buccale. Elles affectent préférentiellement la femme en période postménopausique. La douleur est décrite comme une brûlure chronique, souvent accompagnée d'un cortège de manifestations fonctionnelles (picotements, sensation de bouche sèche, troubles du goût…). Les douleurs augmentent progressivement au fur et à mesure de la journée, sont majorées par le stress mais disparaissent pendant le sommeil et sont améliorées pendant les repas. Des symptômes anxieux ou dépressifs sont fréquemment notés. Les "lésions" buccales signalées par le patient correspondent le plus souvent à des variations physiologiques et l'examen muqueux objectif est normal ou bien montre des lésions ne pouvant expliquer les symptômes douloureux.

Le retard diagnostique est fréquent et source d'anxiété pour le patient, entraînant une multiplication des consultations médicales et une majoration de l'intensité des douleurs. En l'absence de lésions muqueuses évidentes, les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont le bruxisme et des douleurs par lésion du nerf mandibulaire inférieur.

La présence de facteurs favorisant les glossodynies devra être recherchée et éventuellement corrigée : troubles de l'occlusion dentaire, tics buccaux, xérostomie, allergies de contact (allergènes alimentaires, cosmétiques, chlorhexidine…), agents bactériens, fongiques ou viraux, diabète, dysthyroïdie, ménopause, médicaments (IEC), déficits nutritionnels (vitamines B1, B2, B6, B12, acide folique, fer, zinc).

La prise en charge des glossodynies est complexe et doit faire appel à une équipe pluridisciplinaire. La reconnaissance de la réalité des douleurs est fondamentale pour le patient. Le traitement médicamenteux peut faire appel à la gabapentine ou à la prégabaline ainsi qu'aux antidépresseurs, en particulier la

Questions flash

duloxétine. Une psychothérapie de soutien est souvent utile.

Pour en savoir plus :

- Klasser GD, Grushka M, Su N. Burning Mouth Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2016;28:381-396.

Signes cutanés indispensables à connaître devant faire évoquer une atteinte neurologique chez l'enfant

C. GIRARD
Service de Dermatologie, CHU de MONTPELLIER.

Le syndrome de Frey

Le syndrome de Frey, encore appelé syndrome de l'auriculotemporal ou syndrome de sudation gustative, résulte d'une lésion des fibres parasympathiques du nerf auriculotemporal. Il se manifeste chez l'enfant par une bouffée vasomotrice sans œdème ni prurit, localisée au niveau de la région parotidienne et déclenchée le plus souvent par les prises alimentaires sucrées ou bien le citron. L'hyperhidrose est parfois absente chez l'enfant.

Une soixantaine de cas congénitaux ont été décrits, résultant d'un traumatisme du nerf auriculotemporal lors de manœuvres obstétricales par forceps. La physiopathologie est actuellement mieux comprise : la parotide est innervée par les fibres parasympathiques du nerf auriculotemporal ; lorsque celles-ci sont lésées, elles se régénèrent de manière aberrante et viennent innerver les petits vaisseaux cutanés et les glandes sudoripares. Ainsi, au lieu de stimuler la sécrétion salivaire de la parotide lors des repas, elles stimulent les glandes sudorales et les vaisseaux, expliquant l'hyperhidrose, les œdèmes et les bouffées vasomotrices localisées à la région parotidienne. Le principal diagnostic différentiel évoqué est l'allergie alimentaire en raison de la survenue du syndrome de Frey au moment de la diversification alimentaire. Les injections intracutanées de toxine botulique de type A ont été proposées avec succès en l'absence de régression spontanée.

Le phénomène Arlequin

Le phénomène Arlequin représente un désordre dysautonomique rare lié à une dénervation sympathique cutanée hémifaciale. Il est caractérisé par une pâleur et une hyposudation hémifaciale déclenchée par les efforts, contrastant avec l'hémiface controlatérale normalement colorée. Le phénomène Arlequin est typiquement acquis et peut révéler une lésion sous-jacente tels un infarctus cérébral, une syringomyélie, un neurinome médiastinal supérieur, un schwannome… À noter que 6 % des phénomènes Arlequin sont congénitaux : le plus souvent, il s'agit de phénomènes transitoires et bénins, et les examens complémentaires ne révèlent aucune anomalie. Un changement de couleur de type Arlequin peut être présent chez les prématurés par immaturité des centres hypothalamiques. Le phénomène Arlequin peut également s'observer lors des changements de position, après des stimulations douloureuses minimes au cours du syndrome douloureux paroxystique. Il s'agit d'une affection héréditaire de transmission autosomique dominante liée à des mutations du gène *SCN9A*.

Sclérose tubéreuse de Bourneville

80 % des patients porteurs de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ont une atteinte cutanée. Les macules hypopigmentées sont détectées dans 90 à 98 % des cas de STB. Elles sont le plus souvent présentes à la naissance ou peuvent survenir lors des premières années de vie, généralement avant 5 ans. Classiquement décrites en "feuille de sorbier", souvent asymétriques, elles peuvent siéger sur tout le tégument, avec une prédilection pour le tronc et les fesses. L'examen en lumière de Wood permet de mettre en évidence des lésions débutantes.

Les angiofibromes sont retrouvés dans 70 à 75 % des cas. Ils se présentent sous la forme d'élevures roses à rouges mesurant de 1 à 10 mm, distribuées de manière bilatérale et symétrique au niveau médio-facial. Ces lésions apparaissent le plus souvent après 5 ans. La plaque "peau de chagrin" apparaît en général entre 2 et 5 ans chez 48 % des patients souffrant de STB et se présente comme une plaque unique, de surface fripée, préférentiellement dans la région lombosacrée. Les fibromes périunguéaux, ou "tumeurs de Kœnen", localisés autour ou sous les ongles des doigts et des orteils, apparaissent rarement avant 10 ans, plus souvent à l'adolescence.

Les anomalies neurologiques au cours de la STB constituent la première cause de morbi-mortalité et sont en rapport avec la présence d'hamartomes cérébraux. Ceux-ci sont de trois types : les tubers corticaux, les nodules sous-épendymaires et les astrocytomes à cellules géantes. Une épilepsie, un retard mental, des difficultés d'apprentissage, un autisme et d'autres problèmes neuropsychiatriques sont souvent observés. Une tomodensitométrie (TDM) ou une IRM cérébrale sont nécessaires au bilan initial, puis tous les 2 à 3 ans.

L'hypomélanose de Ito

L'hypomélanose de Ito (HI) est une génodermatose caractérisée par des alternances de bandes cutanées hypo

et normopigmentées, suivant les lignes de Blaschko, uni ou bilatérales, le plus souvent présentes à la naissance (40 % des cas) ou apparaissant lors des premières années de vie. Les lésions cutanées hypopigmentées sont disposées de façon linéaire sur les membres, en éclaboussures, en tourbillon sur le tronc, suivant les lignes de Blaschko, avec un arrêt net au niveau de la ligne médiane. L'examen en lumière de Wood permet de révéler ou de confirmer ces zones dépigmentées. Celles-ci ne sont pas précédées de signes inflammatoires ou de lésions verruqueuses, ce qui permet de les différencier de l'*incontinentia pigmenti*.

D'autres lésions cutanées associées sont retrouvées dans 30 à 40 % des cas : taches café au lait, nævus d'Ota, angiome plan, tache mongoloïde, trichorrhexie, hyper ou hypotrichose focale. Les manifestations extracutanées sont présentes dans 75 % des cas environ, touchant essentiellement le système nerveux central, le squelette et les yeux. Les anomalies neurologiques sont les plus fréquentes (70 % des cas), justifiant la classification de l'HI parmi les syndromes neurocutanés. La sévérité des atteintes neurologiques n'est pas corrélée à l'étendue de l'hypopigmentation, mais elle est liée à la précocité d'apparition des symptômes neurologiques.

Les manifestations cliniques sont variables : retard mental, convulsions, troubles neuropsychiatriques, hypotonie musculaire, macro ou microcéphalie, troubles de la marche, surdité, anomalies cérébelleuses. En présence de manifestations cliniques neurologiques chez un enfant, une IRM cérébrale s'impose, mais celle-ci ne semble pas indispensable devant des manifestations cutanées isolées.

Pour en savoir plus :

- Tillman BN, Lesperance MM, Brinkmeier JV. Infantile Frey's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2015;79:929-931.
- Vidal Esteban A, Natera-de Benito D, Martínez Sánchez D *et al.* Congenital Harlequin syndrome as an isolated phenomenon: A case report and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016;20:426-430.
- Riquet A, Cuisset JM, Cuvellier JC *et al.* Characteristics of tuberous sclerosis in children. *Arch Pediatr*, 2010;17:1338-1345.
- Sagna SD, Mbonda P, Ndiaye M *et al.* Ito hypomelanosis: Four case reports. *Arch Pediatr*, 2016;23:1050-1054.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

Érythermalgie : quand y penser ?

L. MISERY
Service de Dermatologie, CHU de BREST.

L'érythermalgie a une présentation clinique très stéréotypée avec un érythème et une douleur intense des extrémités ainsi qu'éventuellement une augmentation locale de chaleur. Parfois, il existe un prurit ou des paresthésies. L'atteinte concerne préférentiellement les pieds et les mains. D'autres localisations sont possibles telles que le nez, les oreilles, les jambes ou les genoux. Un autre aspect très typique, presque pathognomonique, est le déclenchement par la chaleur. Cette chaleur peut être très relative et la simple marche ou la déclivité des membres peuvent induire une poussée d'érythermalgie chez les patients concernés. Les crises durent de quelques minutes à quelques heures et le patient cherche par tous les moyens à refroidir la zone atteinte.

Le diagnostic différentiel peut se faire avec d'autres acrosyndromes tels que le syndrome de Raynaud, l'acrocyanose, les engelures ou la maladie des paumes rouges de Lane. Dans cette dernière atteinte, les paumes sont rouges mais plutôt de manière permanente et il n'y a pas de douleur. Quant aux artériopathies, elles sont douloureuses mais les pieds restent froids. Dans les diagnostics différentiels, il faut aussi évoquer toutes les neuropathies sensitives mais surtout les neuropathies des petites fibres ou la maladie de Fabry. Il n'y a alors pas d'érythème. Enfin, le diagnostic différentiel peut se discuter avec des troubles de la statique des pieds d'origines diverses, l'algodystrophie ou l'acrocholose, qui est une sensation de chaleur non accompagnée d'érythème ou de douleur.

Les érythermalgies se compliquent très souvent de troubles psychiques tels que l'anxiété, la dépression ou même le suicide. Les patients présentent aussi fréquemment des engelures, des gelures ou d'autres complications liées à l'exposition à l'eau froide ou aux glaçons, qu'ils préfèrent néanmoins souvent aux douleurs induites par la chaleur. Rarement, on retrouve des signes généraux, une hypotension ou des céphalées. Enfin, les patients érythermalgiques peuvent subir les effets secondaires des différents traitements.

L'érythermalgie est habituellement secondaire : il faut donc toujours rechercher une cause et au moins réaliser une NF. En effet, les causes les plus fréquentes sont les syndromes myéloprolifératifs, au premier rang desquels la maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle. Des médicaments peuvent également être à l'origine d'une érythermalgie : les inhibiteurs calciques, la bromocriptine, les chimiothérapies… Enfin, les érythermalgies peuvent être associées à des maladies auto-immunes, au premier rang desquelles le lupus.

Il existe également une érythermalgie primitive, habituellement plus sévère que les formes secondaires. Il s'agit généralement d'une forme idiopathique, mais il existe aussi une érythermalgie héréditaire.

Questions flash

Érythermalgie : un exemple de canalopathie aux cibles thérapeutiques nouvelles

L. MISERY
Service de Dermatologie, CHU de BREST.

Le traitement de l'érythermalgie est parfois simple lorsque celle-ci répond à l'aspirine. En effet, 500 mg d'aspirine peuvent suffire à faire disparaître une crise, et ce pour plusieurs jours. Les effets d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'indométacine, ont aussi été rapportés.

Lorsqu'un traitement étiologique est possible, celui-ci permet habituellement de faire disparaître l'érythermalgie. Mais, dans bien des cas, l'érythermalgie répond assez mal au traitement, même antalgique. En effet, il faut souvent utiliser des antalgiques très forts qui peuvent aller jusqu'à la kétamine ou au ziconotide. De très nombreux traitements ont été proposés sans qu'une étude clinique ait pu être conduite contre placebo : les bêtabloquants, les antidépresseurs (surtout la venlafaxine), la lidocaïne, la mexilétine, la capsaïcine (surtout en *patch*), la gabapentine, la prégabaline, ou même la toxine botulique ou la stimulation neuro-électrique transcutanée.

Devant la souffrance du patient, ces traitements, nombreux et souvent modérément efficaces, justifient pleinement de conduire une recherche active pour comprendre la physiopathologie de cette maladie ou de ce syndrome. L'érythermalgie étant une vasodilatation douloureuse sans inflammation, il apparaît de plus en plus clairement que son origine est neurogène. En effet, des travaux antérieurs ont montré qu'il existait des anomalies de l'innervation des vaisseaux des extrémités chez ces patients et qu'un certain nombre de neuromédiateurs vasodilatateurs – tels que la substance P, la bradykinine, les prostaglandines ou surtout le CGRP (*Calcitonin gene related peptide*)– avaient une concentration sanguine et périvasculaire augmentée. Il est de plus en plus admis que l'érythermalgie est une neuropathie des petites fibres.

L'érythermalgie héréditaire est une maladie très difficile à vivre pour les patients, mais elle représente un modèle d'étude ouvrant de nouvelles possibilités thérapeutiques. Moins de 30 familles ont été recensées dans le monde et il semble exister quelques cas sporadiques. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Il y a une tendance à l'aggravation au fil des générations. Le gène en cause a été identifié : il s'agit de *SCN9A*. Ce gène est sur le chromosome 2q et code la sous-unité α du canal sodique voltage-dépendant Nav1.7. Ces canaux sont présents essentiellement dans les ganglions rachidiens dorsaux, mais aussi dans les neurones des ganglions sympathiques et dans les terminaisons nerveuses de ces neurones. Les mutations entraînent une modification de la composition de la protéine, ce qui diminue le palier d'activation. Il y a donc un gain de fonction et il en résulte une hyperexcitabilité de ces neurones.

De nouvelles cibles thérapeutiques pourraient être des inhibiteurs de ces canaux sodiques : les anesthésiques locaux (lidocaïne), certains antiarythmiques (mexilétine) ou même certains antiépileptiques tels que la phénytoïne. À ce jour, l'association lidocaïne-mexilétine est le meilleur traitement disponible, mais son utilisation est problématique et n'est pas encore totalement satisfaisante.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

Quoi de neuf dans la prise en charge d'une hyperhidrose ?

H. MAILLARD
Service de Dermatologie, CHG, LE MANS.

L'hyperhidrose représente une gêne non négligeable qui peut altérer considérablement la qualité de vie [1].

Les applications locales de produits à base de sels d'aluminium font toujours discuter un rôle carcinogène. Selon l'Afssaps et quelques études [2], il n'y a pas de lien entre l'utilisation de produits cosmétiques contenant des sels d'aluminium et le cancer du sein.

La ionophorèse est en général utilisée avec de l'eau du robinet. Pour essayer d'accroître son efficacité, certains ajoutent soit un anticholinergique avec un risque d'effets atropiniques [3], soit la toxine botulique A qui permettrait d'augmenter la durée d'efficacité [4].

L'oxybutynine (Ditropan), dans quelques études rétrospectives [5] et une étude prospective, a montré son intérêt dans l'hyperhidrose étendue.

Le traitement par injections de toxine botulique a montré une efficacité très intéressante dans l'hyperhidrose et améliore la qualité de vie [6]. La durée d'efficacité des injections de toxine botulique est variable, allant de 4 à 25 mois. Il a été prouvé que cette durée augmentait avec le nombre d'injections, peut-être en raison de l'altération de la repousse neuronale [7, 8].

Le MiraDry, qui détruit les glandes sudoripares grâce aux micro-ondes [9], est une méthode efficace sur le long terme. Elle nécessite toutefois une anesthésie locale et reste coûteuse (environ 2 500 € la séance).

La sympathectomie thoracique est efficace mais expose aux hyperhidroses compensatrices dans plus de 70 % des cas [10].

Bibliographie

1. Wolosker N, Krutman M, Teivelis MP *et al.* Quality of life before hyperhidrosis treatment as a predictive factor for oxybutynin treatment outcomes. *Ann Vasc Surg*, 2013;28:970-976.
2. Mirick DK, Davis S, Thomas DB. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2002;94:1578-1580.
3. Dolianitis C, Scarff CE, Kelly J *et al.* Iontophoresis with glycopyrrolate for the treatment of palmoplantar hyperhidrosis. *Australas J Dermatol*, 2004;45:208-212.
4. Davarian S, Kalantari KK, Rezasoltani A *et al.* Effect and persistency of botulinum toxin iontophoresis in the treatment of palmar hyperhidrosis. *Australas J Dermatol*, 2008;49:75-79.
5. Maillard H, Fenot M, Bara C *et al.* [Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:652-656.
6. Naumann MK, Hamm H, Lowe NJ. Botox Hyperhidrosis Clinical Study Group. Effect of botulinum toxin type A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2002;14:1218-1226.
7. Lecouflet M, Leux C, Fenot M *et al.* Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary axillary hyperhidrosis: a study in 83 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:960-964.
8. Lecouflet M, Leux C, Fenot M *et al.* Duration of efficacy increases with the repetition of botulinum toxin A injections in primary palmar hyperhidrosis: A study of 28 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1083-1087.
9. Glaser DA, Coleman WP, Fan LK *et al.* A randomized, blinded clinical evaluation of a novel microwave device for treating axillary hyperhidrosis: the dermatologic reduction in underarm perspiration study. *Dermatol Surg*, 2012;38:185-191.
10. Dumont P. Side effects and complications of surgery for hyperhidrosis. *Thorac Surg Clin*, 2008;18:193-207.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le Parkinson, une maladie à expression dermatologique

Ph. HUMBERT
Service de Dermatologie,
BESANÇON.

Cas clinique n° 1

Lorsqu'à 83 ans vos journées sont marquées par des désagréments intenables au niveau du visage, par des sensations de cuisson, de picotements, décrites par les médecins comme dysesthésiques et que vous cherchez la solution, vous n'allez pas regarder que les pommettes ! Et iriez-vous jusqu'à parler de peau sensible ?

En effet, sur le plan épidémiologique, observe-t-on des peaux sensibles à 83 ans ? Et puis, la peau sensible, n'est-ce pas cette intolérance aux cosmétiques que cette malade n'a pas ? La réponse négative à ces deux questions vous fait écarter cette hypothèse. Pourquoi les choses seraient-elles toujours simples (un symptôme – une maladie cutanée) ?

Or, à maintes reprises, cette malade, qui a consulté plusieurs fois, est repartie avec une prescription de crème pour peau sensible ! Elle se souvient très bien combien cela lui a coûté, elle qui a une retraite de 400 € par mois. S'entendre recommander d'acheter pour plus de 50 €de produits cosmétiques !

L'un des médecins consultés s'est attaché à retenir la rougeur et a posé le diagnostic d'érythrose. N'est-il pourtant pas aisé de voir qu'il n'y a pas de lien entre la rougeur et la perception dysesthésique ? En s'attardant sur cette érythrose du visage, il aura conclu à une rosacée de stade 1. Or, cette malade n'a pas de *flushs* et, à aucun moment, elle n'a eu de papules ou de pustules. Et puisqu'une cure de cycline et de métronidazole topique a été inefficace, pourquoi la lui prescrire à nouveau ?

Le troisième dermatologue est un "instrumental". Non pas un sentimental, mais un instrumental : il aime le laser et lorsqu'il voit rouge, il brûle. Il doit détruire la rougeur. Cette rougeur est-elle responsable des symptômes ? Trois séances ont amélioré la rougeur mais pas les symptômes.

On comprend le désarroi de cette malade, qui ressent subjectivement des symptômes terriblement neurologiques et qui voit les échecs successifs des différents médecins consultés. Alors, elle se met à croire qu'elle a un cancer, car dans l'esprit des malades, le cancer, c'est ça. C'est quelque chose que l'on n'arrive pas à identifier, quelque chose d'étendu, qui brûle, qui fait mal et qui est sournois. Et puis, pour que l'histoire se tienne, elle a vu un quatrième dermatologue. Ce que celui-ci lui a fait, l'histoire ne le raconte pas. Nous ne le saurons pas, mais ce que nous pouvons constater, c'est que sa prise en charge n'a pas été adéquate.

Ainsi, lorsqu'elle consulte pour la cinquième fois, elle est désespérée. Elle n'accepte toujours pas la facture de 210 € envoyée par l'hôpital pour le traitement laser qu'elle n'avait nullement demandé. Elle-même avait remarqué que sa couperose n'avait rien à voir avec ses symptômes, mais puisque le docteur le disait, puisque le docteur l'imposait, elle n'a pas eu le choix.

Quelle devait être la démarche vis-à-vis d'une telle patiente ? Non pas considérer le territoire de peau impliqué, mais considérer la personne comme une malade ayant, entre autres, des brûlures, des picotements sous la peau au niveau du visage. Alors, il fallait l'observer, lui poser maintes questions, sans *a priori*, interroger les différents signes fonctionnels des neuropathies sensitives cutanées, comme : "*Avez-vous l'impression*

Questions flash

Cas clinique 1

Visage avec dysesthésie.

“Docteur, mon visage me brûle !"

Signe du poignet de Froment avec hypertonie parkinsonienne.

Un mois après le traitement : noter l’expression du visage.

de petites bêtes qui vous mordillent, ressentez-vous comme de l'eau qui coule sous la peau, avez-vous des fourmillements lorsque vous baissez la tête ?" Ce signe de Lhermitte n'est pas si rare que cela et conduit toujours au diagnostic de carence en vitamine B12. Et puis, si sa symptomatologie neurologique relevait d'un syndrome carentiel, il était important d'interroger le tube digestif : "*Avez-vous mal au ventre, avez-vous des diarrhées ?*". La phase de l'interrogatoire devait aussi se poursuivre par l'inspection. Regarder tout simplement cette patiente et s'apercevoir que, depuis 10 minutes, elle n'avait pas cligné des yeux. Son visage était figé, comme pris dans du béton. Peu d'expressions de joie ou de déception. Et puis, la canitie. Oh ! Cela est fréquent, banal, une canitie à 80 ans ! Mais la canitie a de la valeur chez une dame de 80 ans qui, de surcroît, a des sensations douloureuses et paresthésiques de la peau.

Qui a dit que l'examen dermatologique devait seulement examiner la partie du tégument qui semble pathologique ? Personne ! À quel élève plombier feriez-vous croire que le seul examen qu'il doive faire lorsqu'il est appelé pour une fuite d'eau est de regarder la flaque et seulement elle ?

Le dermatologue est le spécialiste de la peau, certes, mais de cette peau qui s'infiltre en cas de leucémie ou de lymphome, de cette peau avec des marbrures dans le cas des syndromes des antiphospholipides, de cette peau qui démange en cas de cholestase. Eh bien, oui, le dermatologue est bien le spécialiste du lymphome ou de la leucémie à expression cutanée, des maladies auto-immunes à expression cutanée et des affections hépatiques à expression cutanée.

On sait depuis longtemps que, derrière le diagnostic positif dermatologique, il y a le diagnostic étiologique. Qui se contenterait de poser un diagnostic d'érythème noueux sans aller jusqu'à rechercher la sarcoïdose qui en est à l'origine ? Qui se satisferait du diagnostic de *Pyoderma gangrenosum* sans trouver la maladie de Crohn qui lui est associée ? Qui se satisferait du diagnostic de prurit *sine materia* alors que le malade est porteur d'une toxocarose ? Ainsi, le dermatologue ne peut se contenter du diagnostic de dysesthésies cutanées, ce que l'on appelle aujourd'hui les "*cutaneous sensory disorders*".

Ce qui fait la force du dermatologue, ce n'est pas de regarder la peau, mais bien d'aller rechercher le signe du poignet de Froment en faisant serrer le manche du marteau à réflexes, ou un stylo, dans la paume de la main controlatérale pour mobiliser en flexion-extension le poignet ou l'avant-bras du côté controlatéral et observer ainsi une hypertonie qui se relâche de façon continue, dite "en tuyau de plomb" ou comme une roue dentée.

Car le diagnostic était celui d'une maladie de Parkinson chez une femme aux cheveux blancs – la canitie étant plus fréquemment observée au cours de la maladie de Parkinson dans cette tranche de la population – ayant des dysesthésies cutanées et présentant la quasi-totalité des signes de cette maladie passée inaperçue parce qu'elle n'avait pas de tremblements et que, malheureusement, dans l'esprit des médecins la maladie de Parkinson reste une maladie s'exprimant par des tremblements.

La maladie de Parkinson n'est pas une maladie appartenant aux neurologues, elle appartient à tous ceux qui seront capables d'en poser le diagnostic, car tant de malades souffrent d'un retard à la reconnaissance de l'origine des troubles qui sont les leurs. Or, c'est une maladie qui dispose d'un traitement efficace et, sous traitement par L-dopa, la malade a vu disparaître en moins d'un mois la totalité de ses symptômes cutanés. De surcroît, elle a amélioré sa marche et son visage est devenu de plus en plus expressif.

N'était-ce pas là la plus belle des satisfactions que de poser le diagnostic d'une maladie neurologique centrale sans être neurologue, mais parce que le dermatologue ne doit rien exclure et être l'homme de la situation dès lors que la peau s'exprime ?

Cas clinique n° 2

Les marbrures des membres inférieurs de cet homme sont tellement visibles qu'on se demande pourquoi elles n'ont pas attiré l'attention de l'interne qui s'occupe de lui. Ce malade a une pemphigoïde bulleuse, c'est-à-dire une maladie auto-immune qui, dans ce cas, n'a pas été induite par un médicament. Et il a également une maladie de Parkinson. Ce diagnostic doit être envisagé chez toute personne âgée, notamment en cas de démence, car elle représente une forme curable d'involution cognitive.

Le regard tragique, les traits figés, la canitie, voici chez lui les premiers éléments du syndrome de Parkinson confirmé par la marche à petits pas, par l'akinésie, par ce petit tremblement fin, tellement discret qu'il est passé inaperçu. Or, en médecine, rien n'est jamais terminé. Ce malade a une pemphigoïde, une maladie de Parkinson et, aujourd'hui, la littérature tend en effet à montrer que cette association est privilégiée sans pour autant en expliquer les mécanismes.

Mais ce patient qu'on voit déshabillé chaque jour sous son pyjama d'hôpital a ces plaques violacées sur le corps, sur les membres inférieurs. C'est un livedo. Alors, que doit-on évoquer en cas de livedo survenant au cours d'une maladie auto-immune ? Bien évidemment, le syndrome des anticorps antiphospholipides. En effet, ce malade avec pemphigoïde et syndrome de Parkinson a des anticorps anti-prothrombinase positifs. Eh bien, ces anticorps sont probablement un des mécanismes du Parkinson par des micro-thombi des noyaux gris

Questions flash

Cas clinique 2

Livedo.

Hypertonie parkinsonienne.

Le signe du poignet de Froment.

centraux. Alors, considérons, en effet, le livedo comme pouvant être associé à une maladie de Parkinson ou représentant un signe clinique de la maladie de Parkinson d'origine auto-immune.

Qu'en est-il des autres symptômes dermatologiques de la maladie de Parkinson ? La dermite séborrhéique fait toujours partie de la description classique de la maladie de Parkinson. Il y a, dans cette maladie neurologique, une hyperséborrhée et ce peut être une des rares situations où la dermatite séborrhéique est associée à une hyperséborrhée. Mais ce sont surtout ces signes neurologiques sensitifs – sensations d'électricité, d'eau coulant sous la peau, de petits animaux grouillant sous la peau – et si les malades s'expriment ainsi, il ne faut pas tomber dans le piège diagnostique de parasitophobie ou de syndrome d'Ekböm, mais bien rechercher une anomalie neurologique centrale. Tout ce qui chatouille la peau ne rentre pas dans le cadre du prurit, mais concerne aussi un certain nombre de dysesthésies d'ordre neurologique.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

JIRD

12es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

Vendredi 23 Septembre 2016

De l'immunité aux maladies inflammatoires

Sous la présidence de O. Dereure et de J.-D. Bouaziz

Mises au point interactives

Reste-t-il des voies à moduler dans le psoriasis ? Concepts actuels et futures voies

→ **J.-D. BOUAZIZ**
Inserm U976, Université Paris Diderot-Paris VII, Sorbonne Paris Cité, Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire de la peau dans laquelle interviennent de nombreux acteurs de la réponse immunitaire, chacun étant la cible potentielle de traitements actuellement disponibles ou qui seront développés dans le futur : cytokines, récepteurs de cytokines, antigènes de surface, transducteurs de signaux intracellulaires et facteurs de transcription.

Schématiquement, l'immunologie du psoriasis fait intervenir des acteurs précoces (signaux dangers, auto-antigènes comme la cathélicidine – un peptide antimicrobien – et cellules dendritiques plasmacytoïdes) et des boucles d'inflammation plus tardives (lymphocytes T CD4 et CD8, polynucléaires neutrophiles). Les lymphocytes T CD4 clés dans la physiopathologie du psoriasis sont les lymphocytes Th1 (qui prolifèrent en présence d'IL12, produisent de l'IFNγ et sont sous le contrôle du facteur de transcription T-Bet), Th17 (qui prolifèrent en présence d'IL23 et de TGFβ, produisent de l'IL17 et sont sous le contrôle du facteur de transcription ROR-γ) et Th22 (qui produisent de l'IL22). D'autres populations de lymphocytes T, qui n'ont pas un récepteur T classique polymorphe pour tous les antigènes appelés lymphocytes T non conventionnels (lymphocytes NK et autres cellules lymphoïdes innées, NKT, gamma delta), ont un rôle crucial dans le psoriasis. Pour pouvoir s'activer, toutes les cellules du système immunitaire vont "allumer" des voies de signalisation intracellulaire avec la voie JAK/STAT et la voie PDE4 (phosphodiestérase 4) qui sont importantes dans le psoriasis.

Plusieurs classes thérapeutiques sont développées ou en cours de développement pour le psoriasis :

● ***Les petites molécules ayant un faible poids moléculaire***

>>> **Les Jakinib ou inhibiteurs de JAK :**
– le tofacitinib (inhibiteur de JAK1/3), qui est utilisé aux États-Unis dans la polyarthrite rhumatoïde mais n'a pas été approuvé dans l'indication psoriasis bien qu'il soit efficace ;
– le ruxolitinib (inhibiteur de JAK1/2), en développement en application topique ;
– le baricitinib (inhibiteur de JAK1/3) en développement par voie orale.

>>> **Les inhibiteurs de PDE4** (aprémilast), qui viennent d'avoir l'AMM dans le psoriasis modéré à sévère en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux traitements systémiques non biologiques.

● ***Les agents biologiques, représentés à l'heure actuelle par les anticorps monoclonaux***

>>> **Les bloqueurs du TNFα :**
– l'infliximab, l'adalimumab, l'étanercept, qui ont l'AMM ;
– le certolizumab pégol, qui a une demi-vie plus longue que les autres bloqueurs du TNFα, est en cours de développement.

>>> **Les bloqueurs de p40** – sous-unité commune à l'IL12 et l'IL23 – qui inhibent la polarisation Th1 et Th17 :
– l'ustékinumab a l'AMM et le remboursement en France ;
– le briakinumab a été arrêté dans son développement en raison d'un possible surrisque d'événements cardiovasculaires majeurs.

>>> **Les bloqueurs de l'IL17 :**
– anti-IL17A : le sécukinumab (anti-IL17 ayant l'AMM et le remboursement en France depuis peu) et l'ixékizumab. Ces deux derniers médicaments sont plus efficaces que les bloqueurs du TNFα et les anti-IL12/23 : en effet, près de la moitié des patients arrivent à atteindre un PASI 100 avec les anti-IL17 ;
– un anticorps anti-récepteur de l'IL17 (brodalumab) a pour l'instant été mis en "*stand-by* de développement" en raison

d'un doute sur un rôle potentiellement inducteur d'idées suicidaires, mais sa tolérance devrait être réévaluée.

>>> **Les bloqueurs de p19,** une sous-unité spécifique de l'IL23 (guselkumab, tildrakizumab), semblent au moins aussi efficaces que les anti-IL17A et bien tolérés. Ils devraient bientôt arriver sur le marché.

Les toutes nouvelles molécules qui sont dans une phase de développement très précoce mais pourraient être utilisées à l'avenir dans le traitement du psoriasis incluent :
– les anticorps monoclonaux anti-CD6 qui inhibent les lymphocytes T ;
– les agonistes du récepteur A3 à l'adénosine qui diminuent l'activation de la voie NF-kB ;
– les fynomères (des petites molécules générées à partir de la kinase Fyn qui peuvent inhiber des cytokines pro-inflammatoires) ;
– des fynomères couplés à un anticorps monoclonal à fonction bispécifique (par exemple, un fynomère qui inhibe l'IL17A associé à un monoclonal anti-TNFα) ;
– des protéines de fusion chimérique à double action inhibitrice (par exemple, co-inhibition du VEGF et du TNFα) ;
– des inhibiteurs de facteurs de transcription (par exemple, inhibiteurs de ROR-γ et donc inhibiteurs de la voie Th17).

Les trois messages à retenir concernant ces nouveaux traitements du psoriasis sont les suivants :
– les petites molécules peuvent être utilisées par voie orale et topique ; elles sont moins chères mais moins efficaces que les agents biologiques ;
– les anti-IL17 et les anti-IL23 sont une révolution en termes d'efficacité dans le psoriasis (PASI 90 et PASI 100) ;
– les registres (cohorte de suivi des patients) ont une importance cruciale pour évaluer sur le long terme les points suivants : maintien de l'efficacité et tolérance (infections, cancer, événements cardiovasculaires, troubles de l'humeur).

Pour des données complémentaires concernant cette question, j'invite le lecteur à se référer à deux excellentes revues de la littérature concises mais assez exhaustives [1, 2].

Bibliographie

1. Cline A, Hill D, Lewallen R *et al.* Current status and future prospects for biologic treatments of psoriasis. Expert *Rev Clin Immunol*, 2016:1-15. [Epub ahead of print]
2. Chiricozzi A, Saraceno R, Novelli L *et al.* Small molecules and antibodies for the treatment of psoriasis: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat*, 2016;26:757-766.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : Novartis : orateur, avis d'expert ; Janssen, Abbvie : invitation à des congrès.

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie***

Médecin : ☐ 1 an : 60 € ☐ 2 ans : 95 €

Étudiant/Interne : ☐ 1 an : 50 € ☐ 2 ans : 70 €
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ 1 an : 80 € ☐ 2 ans : 120 €
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....
Prénom : .....
Adresse : .....
Ville/Code postal : .....
E-mail : .....

Règlement
☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)
☐ Par carte bancaire n° |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
(à l'exception d'American Express)
Date d'expiration : |_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Mises au point interactives

Microbiome cutané et maladies cutanées inflammatoires : un dialogue permanent ?

→ **O. DEREURE**
Département de Dermatologie,
CHRU de MONTPELLIER.

Le microbiome cutané ainsi que l'immunité cutanée innée – couple dont on commence à peine à entrevoir l'équilibre délicat et l'implication dans les maladies inflammatoires mais aussi tumorales cutanées – font l'objet depuis quelques années d'une activité de recherche (et de publications) intense encore majoritairement descriptive mais qui pourrait évoluer sur un mode plus explicatif dans un avenir proche, en attendant que des cibles et des interventions thérapeutiques soient définies.

L'exemple le plus achevé et le mieux connu des interactions microbiome/immunité innée/affections cutanées inflammatoires reste encore à ce jour celui de la dermatite atopique.

Le microbiome cutané

Le terme de microbiome (ou microbiote) désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans un tissu, qu'ils soient commensaux et symbiotiques (le plus souvent), pathogènes facultatifs ou obligatoires : bactéries (bactériome), virus (virome), parasites (parasitome) et espèces fungiques (mycome). Les deux principaux microbiomes concernent le tube digestif et le revêtement cutané. Ils dépassent très largement l'hôte en termes de séquences génomiques totales, d'où le terme de "second génome" employé par certains auteurs.

Le microbiome – et notamment le bactériome commensal – est en équilibre permanent avec l'**immunité innée** qui constitue une première ligne de défense **rapide** mais **peu spécifique** et sans mémoire immunitaire, en particulier contre les agents pathogènes microbiens ou non, exogènes ou endogènes, par reconnaissance de "profils" moléculaires dangereux communs à diverses classes d'agents. L'immunité innée fait intervenir toute une série de barrières – physique, biologique (microbiome lui-même) et chimique (peptides antimicrobiens naturels tels que les β-défensines, les cathélicidines, la prodermcidine…) – mais plus spécifiquement une machinerie en trois temps : reconnaissance de danger par des récepteurs spécialisés intracellulaires (NLR) ou membranaires (TLR)/transmission du signal/réponse effectrice. Elle est liée essentiellement aux macrophages et aux kératinocytes. Les effecteurs peuvent être des cellules NK, des macrophages activés ou encore des molécules telles que les cytokines et les peptides antimicrobiens (PAM).

L'immunité adaptative assure quant à elle une défense plus lente mais **plus efficace** car **plus spécifique** contre les agents pathogènes, liée aux lymphocytes T et B, et fait preuve de mémoire au contraire de l'immunité innée. Les interactions entre ces trois éléments sont complexes et en cours de décryptage. Il est très intéressant de constater que non seulement les éléments symbiotiques ou commensaux du microbiome cutané échappent à la réponse innée, mais qu'ils peuvent aussi contribuer à renforcer son efficacité en la maintenant active par une stimulation permanente, notamment *via* des composants des parois bactériennes et *via* certains PAM.

En ce qui concerne le bactériome, les techniques microbiologiques, historiquement basées sur les cultures, ont beaucoup évolué et reposent désormais sur la biologie moléculaire (notamment sur l'amplification de l'ADN codant pour l'ARN de la sous-unité 16S des ribosomes bactériens). Appliquées à la peau, ces techniques novatrices et surtout très puissantes, qui ne sont pas soumises à une sélection des germes par leur vivacité en culture, ont permis de mettre en évidence une grande diversité de germes jusqu'à présent insoupçonnée, avec des répartitions différentes selon les zones. Trois profils ou regroupements écologiques bactériens majeurs ont ainsi été définis (zones sèches *vs* humides *vs* sébacées), très similaires selon les indivi-

PSORIASIS
POUVONS-NOUS ALLER PLUS LOIN ?

La qualité de vie
de vos patients est au cœur
de vos préoccupations.

**Une rémission
est-elle possible ?**

NOVARTIS
PHARMACEUTICALS

C457112 - Novembre 2014

Mises au point interactives

dus sur une même zone. Divers facteurs externes et internes influencent cette bactériosphère cutanée. Par ailleurs, le bactériome n'est pas seulement présent dans les follicules pileux et à la surface de l'épiderme, mais aussi plus en profondeur dans le derme et l'hypoderme, mettant fin à l'illusion de la "préservation" de ces zones.

Les virus sont également représentés, mais leur analyse est plus délicate car il n'y pas de culture simple possible ni de séquence consensus analogue de l'ARNr bactérien. Force est de se tourner vers les techniques plus lourdes mais très puissantes de la métagénomique fonctionnelle utilisant le séquençage à haut débit et des méthodes de soustraction. Le virome cutané semble également très diversifié (HPV, polyomavirus – notamment MCPyV –, bactériophages…), mais sa connaissance ainsi que la compréhension de son rôle éventuel en physiologie ou dans les maladies inflammatoires cutanées restent très préliminaires.

Dermatite atopique et microbiome cutané

L'analyse des relations entre le microbiome cutané et le bactériome de la dermatite atopique (DA) notamment est passée d'abord par une phase descriptive qui a utilisé les techniques de culture puis, plus récemment, par une phase moléculaire. Cette analyse a montré que, sur un plan "statique", il existe une colonisation chronique de la peau des atopiques par *S. aureus*. Celui-ci est présent chez 90 % des patients sur peau lésionnelle et non lésionnelle même à distance des lésions, avec récemment une augmentation du pourcentage des SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline). Sur un plan "dynamique", on observe une réduction importante de la diversité bactérienne au cours des poussées, en particulier sur les zones "bastions", avec une augmentation parallèle du pourcentage de *S. aureus* et de *S. epidermidis*, et une diminution très significative des autres espèces habituellement présentes (*Propionibacterium, Streptococcus, Corynebacterium…*).

Cette augmentation parallèle des deux espèces de staphylocoques peut être liée soit à un mécanisme compensatoire, les *S. epidermidis* tentant de contrôler la prolifération des *S. aureus* par un effet de concurrence sur les niches écologiques ou par la production de peptides antimicrobiens (PAM), soit à une vraie coprolifération pathologique. Une rediversification bactérienne est ensuite observée quand la poussée régresse avec le traitement local, avec restauration des espèces présentes à l'état de base. Il est très intéressant de constater que cette réduction de la diversité **précède** l'apparition des poussées cliniques et que la réapparition de la diversité précède également leur disparition.

Même si une peau saine est manifestement caractérisée par une diversité bactérienne normale, il est impossible de dire actuellement si cette réduction de la diversité est la cause ou la conséquence des poussées, et donc de décider quel est le phénomène initial. Quel que soit ce dernier, il est en revanche possible qu'un véritable cercle vicieux impliquant la réduction de la diversité bactérienne cutanée, la présence excessive de *S. aureus* et la pérennisation des phénomènes inflammatoires se mette en place.

Un autre concept intéressant a été élaboré récemment dans la DA, celui du biofilm bactérien constitué d'un agglomérat de bactéries associé à un feutrage de polysaccharides sous forme de microbilles ± coalescentes. On retrouve apparemment un tel biofilm constitué de *S. aureus* dans les infundibulums des glandes eccrines dans la DA, réalisant une véritable occlusion sudorale susceptible d'être à l'origine du classique prurit thermo-induit. Cette véritable "miliaire eccrine infraclinique" pourrait également être responsable d'une insensibilité relative aux antibiotiques (ATB) systémiques et d'une activation locale de l'immunité innée *via* les TLR2, avec production de cytokines pro-inflammatoires (notamment de TNFα et de médiateurs pruritogènes).

La restauration d'un équilibre et d'une diversité du bactériome cutané semble donc primordiale, mais les moyens d'y parvenir ne sont pas évidents : antibiothérapie séquentielle systémique ou topique, lutte contre les biofilms, bains ou gel de Dakin dilué, exploitation des propriétés antibactériennes des UV… Dans tous les cas, une réduction de la charge bactérienne est en effet obtenue, mais la recolonisation est rapide et l'influence sur le cours de la maladie n'est pas évidente.

De nouveaux concepts ont alors vu le jour pour tenter d'agir sur les anomalies du microbiome cutané et de l'immunité innée dans la DA : restaurer l'activité probablement déficitaire des TLR par l'emploi d'agonistes locaux, utilisation d'anticorps anti-IL23 dans les formes "intrinsèques" (essai en cours), applications topiques de peptides antimicrobiens de synthèse (cérагénines), inhibiteurs des toxines de *S. aureus*, emploi de textiles antibactériens…

Autres maladies cutanées inflammatoires

Dans les autres affections cutanées inflammatoires, les investigations et les concepts ne sont pas aussi aboutis que pour la DA, car la recherche a été nettement plus tardive et moins développée.

Dans l'acné, on peut citer la classique intervention de *Propionibacterium acnes*, qui entraîne une libération de certaines enzymes (lipase, protéase, hyaluronidase) et donc d'acides gras irritants, mais également de cytokines chimiotactiques engendrant une activation des PNN et du Ct, tandis qu'on constate des anomalies

MAINTENANT DISPONIBLE

Cosentyx®
secukinumab

Cosentyx® (150 mg en solution injectable) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique : Cosentyx® 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.*

Médicament d'exception : prescription dans le respect des termes de la FIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr
* Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 16 septembre 2015.

NOVARTIS PHARMACEUTICALS

D457152 – 15/10/6 354 906 9/PM/003 – Juin 2016

Mises au point interactives

de l'immunité innée avec stimulation de l'expression et activation de TLR2 et 3. Par ailleurs, il ne s'agit pas vraiment de modifications quantitatives de *P. acnes*, mais plutôt de modifications qualitatives avec, au contraire de la DA, une diversification des souches sur peau acnéique – contre une seule souche sur peau normale – dont certaines hébergent des gènes de virulence (résistance aux ATB, enzymes lytiques…). Enfin, il existe, semble-t-il, une association avec d'autres bactéries dans le follicule pileux (*Streptococcus epidermidis*, *Staphilococcus epidermidis*, gram -, etc).

Dans la rosacée, le rôle des *Demodex* est bien connu mais les mécanismes qui le sous-tendent – éventuellement liés au départ à des modifications d'origine génétique du comportement cutané car la part génétique dans la rosacée n'est pas négligeable – commencent à s'éclaircir avec entre autres :
– rupture de la barrière cutanée et exacerbation de la réponse inflammatoire à des stimuli variés mais normalement peu agressifs (par augmentation de l'expression de TLR2 en réponse à la chitine) ;
– rôle de "véhicule" de certaines bactéries intestinales agressives qui dégradent les tissus et accentuent la réponse inflammatoire ;
– anomalies de l'immunité cutanée innée (altérations de l'expression de TLR2, taux élevés de la protéase kallikréine 5 (KLK5) et expression anormale de la cathélicidine LL-37).

Dans le psoriasis, les données descriptives sont encore conflictuelles et en cours d'étude, mais il semble là aussi exister des modifications du bactériome et du virome sur les lésions et la peau périlésionnelle, avec retour à la normale, notamment après un traitement anti-TNFα. La question "cause ou conséquence" se pose dans les mêmes termes que pour la DA.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Mises au point interactives

Pelade, vitiligo : se dirige-t-on enfin vers des traitements efficaces ?

→ T. PASSERON
Service de Dermatologie,
Inserm U1065, équipe 12, C3M,
CHU de NICE.

La pelade est l'une des dermatoses chroniques les plus fréquentes, avec une incidence brute annuelle estimée à 20 cas pour 10 000 habitants et une prévalence cumulée de 1,7 % dans la population générale [1]. Elle se manifeste par une alopécie non cicatricielle acquise. On distingue différentes formes cliniques de gravité variable : la pelade commune (en plaques), la pelade ophiasique, la pelade totale (ou décalvante, *Alopecia totalis*) et la pelade universelle (*Alopecia universalis*).

Une pelade est généralement considérée comme sévère lorsqu'elle induit la perte de plus de 50 % de la surface totale du cuir chevelu. Elle est responsable d'une altération majeure de la qualité de vie quelle qu'en soit la sévérité et de manière comparable à d'autres dermatoses telles que le psoriasis ou la dermatite atopique [2].

Le vitiligo est également une dermatose fréquente, touchant environ 0,5 % à 2 % de la population. Il se manifeste par des macules dépigmentées acquises, bien limitées et généralement asymptomatiques. Du fait de son caractère affichant, le vitiligo impacte significativement la qualité de vie des malades [3]. La demande thérapeutique est ainsi souvent forte dans ces deux dermatoses et ne doit pas être négligée.

Malgré des progrès ces dernières années, les traitements sont encore loin d'être satisfaisants. La compréhension des mécanismes physiopathologiques intervenant dans la genèse de la pelade et du vitiligo s'est très nettement améliorée ces dernières années. Ces données soulignent d'importantes similitudes entre ces deux pathologies mais ouvrent surtout d'encourageantes perspectives thérapeutiques soutenues par de premiers succès chez l'Homme.

Deux phénotypes cliniques distincts mais d'importantes similitudes physiopathologiques

Il serait impossible ici de développer de façon exhaustive l'ensemble des données sur la physiopathologie du vitiligo et de la pelade. Nous insisterons donc uniquement sur les points clés et sur les cibles thérapeutiques qu'ils constituent.

L'impact du stress oxydatif et du système immunitaire sur un terrain génétiquement prédisposé est aujourd'hui démontré dans le vitiligo [4-7]. Les études génétiques ont montré des loci de susceptibilité dans de nombreux gènes de l'immunité tant innée qu'adaptative [8]. La dépigmentation dans le vitiligo est associée à un infiltrat inflammatoire de lymphocytes T CD8+ qui réagissent contre les antigènes mélanocytaires et ont une activité cytotoxique [9-11]. L'analyse des cytokines produites par ces lymphocytes en périlésionnel montre une polarisation de type Th1 avec production d'interféron gamma (IFNγ) [12]. Les chémokines de type Th1 associées à la réponse IFNγ, telles que CXCL9, CXCL10 et CXCL11 et leur récepteur CXCR3, sont significativement augmentées dans le vitiligo et sont corrélées au score de gravité de la maladie [12, 13].

L'utilisation d'anticorps anti-CXCL10 dans un modèle murin a permis de bloquer le développement du vitiligo [12]. L'IFNγ se fixe à un récepteur hétérodimérique associant JAK1 et JAK2. Il est intéressant de noter qu'il existe déjà des inhibiteurs de ces JAK, en particulier le ruxolitinib (anti-JAK1/2), utilisé notamment dans le traitement de la maladie de Vaquez et la thrombocytémie essentielle, et le tofacitinib (anti-JAK1/3), utilisé dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde. En amont de cette voie, une diminution des lymphocytes T régulateurs (Tregs) a été rapportée et son intensité est également liée à la sévérité de la maladie [14, 15]. L'activation et le recrutement de ces Tregs par la chémokine CCL22 a permis de réduire significativement la dépigmentation et a diminué la production d'IFNγ dans un modèle murin de vitiligo [16].

Les études génétiques dans la pelade ont par ailleurs montré des loci de suscepti-

Mises au point interactives

bilité dans les gènes de l'immunité tant innée qu'adaptative [17, 18]. Un infiltrat lymphocytaire CD8+ est également retrouvé autour des follicules pileux. Des études de transcriptome dans un modèle murin de pelade ont souligné l'implication de la voie d'IFNγ, CXCL9 et CXL10 [19, 20] L'utilisation d'un inhibiteur de JAK1/2 (ruxolitinib) a permis de bloquer le développement de la pelade dans un modèle murin [20]. Plus récemment, l'utilisation d'anticorps bloquants contre CXCR3 (le récepteur de CXCL9 et CXCL10) a inhibé le recrutement de lymphocytes T effecteurs dans la peau et a également bloqué le développement de la pelade dans ce même type de modèle [21]. Là encore, de manière similaire au vitiligo, une dysfonction des Tregs a été mise en évidence chez les patients atteints de pelade [22].

En amont de l'activation des lymphocytes T CD8+ et probable source de la production de l'IFNγ, l'immunité innée (notamment les cellules *natural killer* [NK] mais aussi les cellules lymphoïdes innées [ILC]) jouent très certainement un rôle clé, faisant le lien entre stress cellulaire et activation du système immunitaire adaptatif. Le type exact de cellules innées impliquées et leur mode d'activation restent encore largement inconnus, mais ils devraient apporter à l'avenir de nouvelles cibles susceptibles d'empêcher l'activation du système adaptatif.

Ainsi, dans ces deux pathologies, on retrouve une susceptibilité génétique avec des variations alléliques dans les gènes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. Une dysfonction en amont des Tregs et une activation en aval de la voie Th1 avec production d'IFNγ sont aujourd'hui démontrées. L'IFNγ va ensuite se fixer sur les récepteurs JAK1/2 et induire la production en aval de CXCL9 et CXCL10 qui vont se fixer à leur tour sur leurs récepteurs CXCR3 et activer la réponse T cytotoxique. Chacun de ces acteurs constitue une cible thérapeutique potentielle (***tableau I***).

Perspectives thérapeutiques

Si la démonstration de l'implication de ces voies a été d'abord montrée chez l'animal, des données préliminaires sont déjà disponibles chez l'Homme et plusieurs études sont actuellement en cours.

L'interleukine 2 (IL2) est utilisée à fortes doses pour stimuler la réponse T cytotoxique. Cependant, à faibles doses, l'IL2 a la capacité de stimuler les Tregs sans activer la réponse T cytotoxique. Cette approche a montré des résultats encourageants dans le traitement de certaines vascularites sévères et de la réaction du greffon contre l'hôte [23, 24]. Dans une étude pilote, nous avons évalué l'intérêt de l'IL2 à faibles doses chez 5 patients atteints de pelade sévère ayant résisté à plusieurs lignes thérapeutiques. Après 6 mois, 4 des 5 patients ont présenté une repousse et pour 2 la repousse était supérieure à 50 % [25]. Il est intéressant de noter qu'avec un suivi de plus de 3 ans maintenant, la repousse a continué à se poursuivre (avec une repousse complète

Cible	Traitement	Stade de développement dans la pelade	Stade de développement dans le vitiligo
Tregs	IL2 faibles doses	Résultats préliminaires encourageants chez l'Homme Étude prospective en cours	o
IFNγ	Anticorps	o	o
CXCL10	Anticorps Statines fortes doses	o Résultats préliminaires contradictoires chez l'Homme	Efficace chez l'animal Études prospectives en cours
CXCR3	Anticorps	Efficace chez l'animal	o
JAK	Inhibiteurs	Résultats préliminaires encourageants chez l'Homme Étude prospective en cours	Résultats préliminaires encourageants chez l'Homme Étude prospective en cours mais uniquement en topique
STAT1	Inhibiteurs	o	o
TH1/TH17	Aprémilast	Étude prospective en cours	Étude prospective en cours
Stimulation de la repousse ou de la repigmentation	Agonistes de la voie WNT (ou inhibiteurs de GSK3β)	o	Étude préliminaire en cours
Tregs : lymphocytes T régulateurs ; IFNγ : interféron gamma. NB : plusieurs de ces traitements sont en cours de développement ou déjà commercialisés pour d'autres pathologies auto-immunes telles que le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus.			

Tableau I : Cibles thérapeutiques potentielles dans la pelade et le vitiligo.

Otezla®
(aprémilast) 30 mg comprimés

NOUVEAU

Reprendre confiance au quotidien

OTEZLA® : un traitement efficace et maniable dans le Psoriasis en plaques et le Rhumatisme psoriasique

- **Inhibiteur de la PDE4 par voie orale** [1]
- **Profil de tolérance évalué chez plus de 4000 patients** [1,2]
- **Absence de bilan pré-thérapeutique et de surveillance clinique ou biologique particulière** [1]

Psoriasis en plaques
OTEZLA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Rhumatisme psoriasique
OTEZLA®, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

Avant de prescrire, consultez la place d'OTEZLA® dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète sur OTEZLA®, veuillez consulter le site de l'EMA : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit OTEZLA®.
2. CHMP. Rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à OTEZLA® - 20 novembre 2014. EMA/CHMP/476353/2014. Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003746/WC500182629.pdf (dernière consultation le 10/07/15).

Celgene

OTZ/16024 - Visa n°16/01/60418716/PM/009 - Septembre 2016

Mises au point interactives

pour une des patientes) sans qu'aucune rechute n'ait été observée. Il est possible que la stimulation de Tregs mémoires puisse expliquer cette efficacité à long terme. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de prudence car ils ont été réalisés en ouvert sur un nombre très limité de patients. Une étude française multicentrique prospective randomisée *versus* placebo est actuellement en cours pour essayer de confirmer ces résultats (NCT02557074). À ce jour, aucune étude évaluant l'intérêt de stimuler les Tregs dans le vitiligo n'est enregistrée.

Certaines statines ont, en plus de leur activité anti-cholestérolémiante, une activité anti-CXCL10 lorsqu'elles sont utilisées à fortes doses (40 à 80 mg/j chez l'Homme). L'intérêt potentiel de la simvastatine a d'abord été montré dans un modèle murin où cette dernière prévenait efficacement le développement du vitiligo [26]. La même équipe a ensuite réalisé une étude pilote *versus* placebo chez des patients atteints de vitiligo (n = 12) (NCT01517893). L'étude n'est pas encore publiée mais les données disponibles sur ClinicalTrials.gov ne montrent pas d'efficacité.

Cette absence d'efficacité peut s'expliquer par une activité anti-CXCL10 trop faible. Elle peut aussi être expliquée par l'inclusion de vitiligos n'étant pas nécessairement dans une phase active et sans ajout de photothérapie pour stimuler la repigmentation. En effet, à la différence de la pelade, dans le vitiligo, l'objectif thérapeutique doit être double : stopper l'évolutivité (et les approches immunitaires ont ici toute leur place), mais aussi stimuler la différenciation et la prolifération des mélanocytes (et ici la photothérapie voire, dans un avenir proche, les agonistes de la voie WNT sont nécessaires dans la majorité des cas) [27]. Une étude bicentrique (Nice/Singapour) prospective (n = 25) a été réalisée avec l'atorvastatine aux mêmes doses mais associée avec une photothérapie UVB à spectre étroit pendant 6 mois *versus* UVB seuls. Seuls des vitiligos très actifs étaient inclus (NCT02432534). Les résultats sont actuellement en cours d'analyse mais semblent plus prometteurs avec ce type d'approche et sur une population sélectionnée avec une forte évolutivité de la maladie.

Après quelques succès isolés [28, 29], une étude pilote a été réalisée chez 29 patients atteints de pelade sévère traités pendant 6 mois avec 40 mg/j de simvastatine. Seuls 19 patients ont terminé l'étude et une repousse de plus de 20 % a été notée chez 14 d'entre eux [30]. Il est important de noter ici le nombre conséquent de perdus de vue et le critère de succès à seulement 20 % de repousse. Ces résultats n'ont pas été confirmés dans une autre étude réalisée chez 20 patients et montrant des résultats négatifs [31]. Pour certains auteurs, les statines auraient surtout l'intérêt de limiter les récidives une fois la repousse obtenue [32].

Des résultats très prometteurs avec une repousse quasi complète ont été obtenus chez 3 patients atteints de pelade en utilisant le ruxolitinib (inhibiteur de JAK1/2) [20]. Un autre cas de repousse sous ruxolitinib a été observé chez un patient traité pour une thrombocytémie essentielle [33]. Une repousse importante a également été rapportée après traitement par tofacitinib (anti-JAK1/3, donc ciblant en théorie moins efficacement la réponse de type IFNγ qu'un anti-JAK1/2) dans 5 cas cliniques avec, pour l'un d'entre eux, une efficacité seulement transitoire [34-38]. Ces résultats ont conduit à une étude prospective qui vient de se terminer aux États-Unis et dont les conclusions sont en attente (NCT01950780). À noter qu'une approche topique a également été rapportée avec une repousse des sourcils suite à l'application de ruxolitinib à 0,6 % 2 fois/j pendant 3 mois [39]. Une étude prospective cherchant à évaluer l'intérêt de cette approche recrute actuellement des patients (NCT02553330).

L'intérêt des inhibiteurs de JAK a également été suggéré dans le vitiligo. Ainsi, une patiente a obtenu une repigmentation avec le tofacitinib pris à demi-dose par rapport à celle utilisée dans la polyarthrite ankylosante [40], et une repigmentation a aussi été observée chez un patient atteint de vitiligo et de pelade inclus dans le protocole pelade avec ruxolitinib [41]. Malheureusement, une rechute rapide a été observée après l'arrêt du traitement par ruxolitinib (aucun suivi n'est rapporté dans le cas traité par tofacitinib). Pour l'instant, aucune étude utilisant un anti-JAK dans le vitiligo n'est enregistrée sur un registre d'études cliniques. Seule une étude pilote devrait évaluer prochainement l'intérêt du ruxolitinib topique à 1,5 % dans le vitiligo (NCT02809976).

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiestérase E4 (PDE4). Il inhibe les voies Th1 et Th17 et présente un excellent profil de sécurité démontré dans son développement dans le psoriasis et la polyarthrite rhumatoïde. Il offre donc un intérêt potentiel dans le traitement du vitiligo et de la pelade. Par ailleurs, en inhibant la PDE4, l'aprémilast stimule aussi la voie de l'AMP cyclique, qui est la principale voie de la mélanogenèse. Il pourrait donc non seulement agir en bloquant la destruction immunitaire, mais aussi en stimulant la repigmentation. Une première étude prospective randomisée *versus* placebo évaluant l'aprémilast dans le traitement du vitiligo devrait débuter fin 2016 au CHU de Nice (EudraCT 2016-002884-32) tandis qu'une étude similaire, qui se fera aux États-Unis, évaluera l'intérêt de ce traitement dans la pelade (NCT02684123).

Les avancées physiopathologiques ont donc permis de mettre en évidence plusieurs cibles très prometteuses, à la fois dans la pelade et dans le vitiligo. Le développement de ces traitements dans la pelade et le vitiligo sont à un stade plus ou moins avancé mais, dès aujourd'hui, certains patients peuvent

en bénéficier dans le cadre d'études. Les approches optimales restent encore à définir, mais elles laissent présager des traitements bien plus efficaces dans un avenir proche.

Bibliographie

1. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ *et al.* Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clinic Proc*, 1995;70:628-633.
2. Dubois M, Baumstarck-Barrau K, Gaudy-Marqueste C *et al.* Quality of life in alopecia areata: a study of 60 cases. *J Invest Dermatol*, 2010;130:2830-2833.
3. Ezzedine K, Grimes PE, Meurant JM *et al.* Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes. *Br J Dermatol*, 2015;173:607-609.
4. Passeron T, Ortonne JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*, 2012;132:2502-2504.
5. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol,* 2012;132:268-273.
6. Bellei B, Pitisci A, Ottaviani M *et al.* Vitiligo: a possible model of degenerative diseases. *PloS One*, 2013;8:e59782.
7. Schallreuter KU, Salem MA, Holtz S *et al.* Basic evidence for epidermal H_2O_2/ONOO(-)-mediated oxidation/nitration in segmental vitiligo is supported by repigmentation of skin and eyelashes after reduction of epidermal H2O2 with topical NB-UVB-activated pseudocatalase PC-KUS. *FASEB J*, 2013; 27:3113-3122.
8. Jin Y, Birlea SA, Fain PR *et al.* Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet*, 2012;44:676-680.
9. Das PK, van den Wijngaard RM, Wankowicz-Kalinska A *et al.* A symbiotic concept of autoimmunity and tumour immunity: lessons from vitiligo. *Trends Immunol*, 2001; 22:130-136.
10. Le Poole IC, Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard RM *et al.* Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc,* 2004;9:68-72.
11. Van den Boorn JG, Konijnenberg D, Dellemijn TA *et al.* Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*, 2009; 129:2220-2232.
12. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM *et al.* CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*, 2014;6:223ra23.
13. Wang XX, Wang QQ, Wu JQ *et al.* Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol*, 2016;174:1318-1326.
14. Chatterjee S, Eby JM, Al-Khami AA *et al.* A quantitative increase in regulatory T cells controls development of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1285-1294.
15. Hegab DS, Attia MA. Decreased Circulating T Regulatory Cells in Egyptian Patients with Nonsegmental Vitiligo: Correlation with Disease Activity. *Dermatol Res Pract*, 2015;2015:145409.
16. Eby JM, Kang HK, Tully ST *et al.* CCL22 to Activate Treg Migration and Suppress Depigmentation in Vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1574-1580.
17. Betz RC, Petukhova L, Ripke S *et al.* Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun*, 2015;6:5966.
18. Petukhova L, Christiano AM. Functional Interpretation of Genome-Wide Association Study Evidence in Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*, 2016;136:314-317.
19. McPhee CG, Duncan FJ, Silva KA *et al.* Increased expression of Cxcr3 and its ligands, Cxcl9 and Cxcl10, during the development of alopecia areata in the mouse. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1736-1738.
20. Xing L, Dai Z, Jabbari A *et al.* Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*, 2014;20:1043-1049.
21. Dai Z, Xing L, Cerise J *et al.* CXCR3 Blockade Inhibits T Cell Migration into the Skin and Prevents Development of Alopecia Areata. *J Immunol*, 2016;197:1089-1099.
22. Tembhre MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol,* 2013;169:543-548.
23. Saadoun D, Rosenzwajg M, Joly F *et al.* Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis. *New Engl J Med*, 2011;365:2067-2077.
24. Koreth J, Matsuoka K, Kim HT *et al.* Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *New Engl J Med*, 2011;365:2055-2066.
25. Castela E, Le Duff F, Butori C *et al.* Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2014;150:748-751.
26. Agarwal P, Rashighi M, Essien KI *et al.* Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1080-1088.
27. Regazzetti C, Joly F, Marty C *et al.* Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135: 3105-3114.
28. Ali A, Martin JM. Hair growth in patients alopecia areata totalis after treatment with simvastatin and ezetimibe. *J Drugs Dermatol*, 2010;9:62-64.
29. Robins DN. Case reports: alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy. *J Drugs Dermatol*, 2007;6:946-947.
30. Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti A *et al.* Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:359-361.
31. Loi C, Starace M, Piraccini BM. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe: Experience of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e99-e100.
32. Lattouf C, Schachner LA, Wikramanayake TC *et al.* Reply: Alopecia areata treatment with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:e101.
33. Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*, 2015;90:82-83.
34. Mrowietz U, Gerdes S, Glaser R *et al.* Successful Treatment of Refractory Alopecia Areata Universalis and Psoriatic Arthritis, But Not of Plaque Psoriasis with Tofacitinib in a Young Woman. *Acta Derm Venereol*, 2016. doi:10.2340/00015555-2491 [Epub ahead of print]
35. Gupta AK, Carviel JL, Abramovits W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1373-1378.
36. Anzengruber F, Maul JT, Kamarachev J *et al.* Transient Efficacy of Tofacitinib in Alopecia Areata Universalis. *Case Rep Dermatol*, 2016;8:102-106.
37. Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE *et al.* Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol*, 2016;25:642-643.
38. Dhayalan A, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Nail Dystrophy Associated With Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:492-493.
39. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:490-491.
40. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1110-1112.
41. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N *et al.* Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:370-371.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Mises au point interactives

Physiopathologie de la dermatite atopique et perspectives thérapeutiques systémiques

→ S. BARBAROT
Service de Dermatologie,
CHU de NANTES.

La physiopathologie de la dermatite atopique (DA) fait intervenir plusieurs mécanismes dont une altération fonctionnelle innée de la barrière cutanée, le développement d'une réaction inflammatoire cutanée impliquant l'immunité innée et adaptative, l'action de facteurs environnementaux incomplètement connus et des anomalies de diversité des microbiomes digestif et cutané (***fig. 1***).

Aspects génétiques

Des études pangénomiques ont permis d'identifier deux groupes majeurs de gènes impliqués dans la DA : des gènes codant pour des protéines structurales de l'épiderme (filaggrine en particulier) et des gènes impliqués dans l'immunité innée et adaptative. La concordance de la maladie chez les jumeaux monozygotes est de 77 % *vs* 15 % chez les jumeaux dizygotes [1] et environ 70 % des patients atteints de DA ont un antécédent familial d'atopie [2].

Une anomalie innée de la barrière cutanée

La filaggrine est une protéine de structure de l'épiderme dont le rôle est crucial dans le maintien de l'épiderme, barrière indispensable à la thermorégulation et à la protection vis-à-vis des microorganismes pathogènes et des allergènes. Depuis 2006, des données solides ont établi que des mutations inactivatrices hétérozygotes du gène codant pour la filaggrine étaient responsables d'une anomalie fonctionnelle de la barrière épidermique et multipliaient par trois le risque de développer une DA [3]. Ces anomalies de la barrière cutanée favorisent la pénétration des allergènes à travers la peau, ce qui déclenche une réponse Th2 et parfois une sensibilisation médiée par les IgE à certains aliments et allergènes environnementaux. Ces anomalies de la filaggrine n'expliquent cependant pas l'ensemble des mécanismes de la DA, car elles n'existent que chez 1/3 des

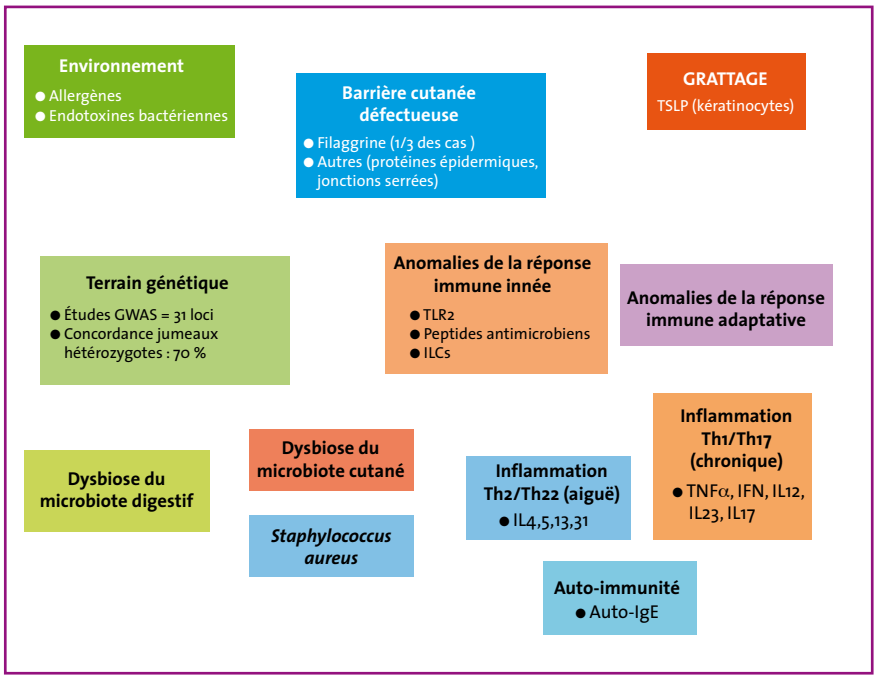


Fig. 1 : Acteurs de la physiopathologie de la dermatite atopique.

sujets atteints et sont fréquentes chez les sujets sains (10 %).

Les mécanismes de la réaction inflammatoire induite par une barrière cutanée défectueuse

À la phase aiguë, l'activation des cellules de Langerhans (cellules dendritiques épidermiques dont la concentration est plus élevée chez le sujet atteint de DA), en partie induite par le contact avec les allergènes, tend à polariser l'activation lymphocytaire T vers un profil de type Th2 (associé à la production d'interleukines 4, 5, 9, 13, 31) et Th22 (associé à la production d'interleukine 22) [4]. À la phase chronique, une activation lymphocytaire T de type Th1 (associée à la production d'interféron γ, de GM-CSF [*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*] et d'interleukine 12) s'associe à la réponse Th2. Le rôle des lymphocytes T régulateurs est actuellement mal connu.

Auto-immunité

Des autoanticorps de type IgE dirigés contre des protéines de kératinocytes et de cellules endothéliales sont retrouvés dans le sérum de 25 % des adultes atteints de DA.

Le taux d'autoanticorps semble corrélé à la sévérité de la maladie [5, 6]. Ainsi, la DA pourrait être une maladie à la fois allergique et auto-immune. Toutefois, le rôle exact de cette autoréactivité au cours de la DA reste à explorer car elle pourrait aussi être un simple épiphénomène [7].

Environnement et dermatite atopique

La prévalence de la DA a doublé, voire triplé, dans les pays industrialisés depuis les 30 dernières années [8]. Une étude chinoise a mis en évidence un gradient de prévalence de la DA urbain/rural très clair (10,2 % *vs* 4,6 %) [9]. Cette diminution du risque d'atopie en milieu rural peut s'expliquer par le fait qu'une plus grande biodiversité environnementale en milieu rural est très significativement associée à une plus grande diversité des bactéries commensales cutanées.

Rôle des microbiomes digestif et cutané

1. Rôle de la flore bactérienne digestive

Chez l'homme, la majorité des études montrent qu'il existe des différences entre le contenu du microbiote intestinal des nouveau-nés à risque de développer une maladie atopique et celui des nouveau-nés non à risque (moindre diversité du microbiome digestif chez les nouveau-nés à risque) [10]. Même si la relation de causalité est encore incertaine, cette dysbiose intestinale précède l'apparition des maladies atopiques dans plusieurs études longitudinales, ce qui suggère un rôle causal potentiel.

2. Rôle de la flore bactérienne cutanée

Comme pour le microbiote intestinal, il semble exister des différences entre le microbiome cutané des enfants atopiques et celui des enfants non atopiques. En dehors des poussées, on observe dans la DA une grande diversité de souches bactériennes commensales à la surface de la peau. Cette diversité décroît au cours des poussées de la maladie au profit des souches de staphylocoques [11]. Ainsi, les traitements locaux de la DA tendent à favoriser la diversité bactérienne à la surface de la peau plutôt qu'à la réduire.

3. Rôle du staphylocoque doré

La colonisation de la peau par le staphylocoque doré est très fréquente au cours de la DA (90 % *vs* 5 % des sujets sains). Un déficit de l'immunité innée cutanée semble en partie en cause [12]. Paradoxalement, la corticothérapie locale est un moyen efficace de réduire la colonisation cutanée par le staphylocoque doré [13]. En revanche, les antiseptiques ou antibiotiques n'ont pas d'intérêt dans la DA en dehors des épisodes de surinfections cliniques [14].

L'ensemble de ces données suggère une nouvelle "théorie de la biodiversité" qui associe prédisposition génétique, biodiversité environnementale, diversité des microbiomes et risque atopique. Ce modèle pourrait être l'évolution de l'ancienne "théorie de l'hygiène" qui postulait à la fin des années 1980 que l'absence d'exposition à des agents infectieux durant la petite enfance favorisait l'apparition d'allergies [15].

Thérapies ciblées

Aucune thérapie ciblée n'est actuellement approuvée dans la DA. L'omalizumab (anti-IgE) pourrait avoir un intérêt chez un certain sous-groupe de patients [16]. Le mépolizumab (anti-IL5) ne semble pas efficace dans la DA, mais des études supplémentaires sont nécessaires [17]. Le rituximab (anti-CD20), les anti-TNFα et le tocilizumab (anti-IL6) ont montré une efficacité dans des études non contrôlées de faible effectif, mais à court terme pour les anti-TNF et au prix d'effets indésirables sévères pour le tocilizumab [18-20].

La thérapie ciblée la plus avancée actuellement est le dupilumab. Cet anticorps monoclonal humanisé anti-IL4/IL13, dont l'efficacité a été montrée préalablement dans l'asthme, vient de faire la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance dans la DA modérée à sévère dans deux essais de phase III [21].

Perspectives thérapeutiques

- Deux cytokines indépendantes de la voie de l'histamine semblent jouer un rôle

Mises au point interactives

pivot dans le prurit de la DA : l'interleukine 31 (IL31), qui est une cytokine Th2, et la *Thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), qui est secrétée en particulier par les kératinocytes. En effet, il a été montré que le taux d'IL31 est augmenté dans la peau des patients atopiques et que l'IL31 induit un prurit en stimulant les neurones sensitifs qui surexpriment l'IL31RA [22]. De même, la TSLP – qui joue un rôle précoce dans la promotion de l'inflammation cutanée au cours de la DA notamment en stimulant les cellules dendritiques, les lymphocytes Th2, les lymphocytes B et les mastocytes – est aussi inductrice de prurit par une activation des neurones afférents [23]. Ces données ouvrent la perspective de thérapies ciblant spécifiquement le prurit, symptôme le plus invalidant dans la DA (anticorps anti-IL31RA, anticorps anti-TSLP-essais en cours).

- Les inhibiteurs JAK-kinases, comme le tofacitinib, sont en cours d'évaluation dans la DA (phase II en cours) [24].

- Les anti-IL17 sont en cours d'évaluation [25].

- L'ustékinumab a fait l'objet d'un essai randomisé de faible effectif peu prometteur (anti-IL12-IL23) [26].

Bibliographie

1. Schultz Larsen FV, Holm NV. Atopic dermatitis in a population based twin series: concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh), 1985;114:159.
2. Wen HJ, Chen PC, Chiang TL *et al.* Predicting risk for early infantile atopic dermatitis by hereditary and environmental factors. *Br J Dermatol*, 2009;161:1166-1172.
3. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A *et al.* Common loss-of- function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet*, 2006;38:441-446.
4. Gittler JK, Shemer A, Suarez-Farinas M *et al.* Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1344-1354.
5. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R *et al.* IgE-mediated and T cellmediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;115:1068-1075
6. Mothes N, Niggemann B, Jenneck C *et al.* The cradle of IgE autoreactivity in atopic eczema lies in early infancy. *J Allergy Clin Immunol*, 2005;116:706-709.
7. Tang TS, Bieber T, Williams HC. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*, 2012;129:1209-1215.
8. Xu F, Yan S, Li F *et al.* Prevalence of childhood atopic dermatitis: an urban and rural community-based study in Shanghai, China. *PLoS One*, 2012;7:e36174.
9. Garn H, Neves JF, Blumberg RS *et al.* Effect of barrier microbes on organ-based inflammationn. *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 131:465-478.
10. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ *et al.* Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol*, 2012;23:674-681.
11. Kong HH, Oh J, Deming C *et al.* Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome research*, 2012;22:850-859.
12. Kuo IH, Yoshida T, De Benedetto A *et al.* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;131:266-278.
13. Stalder JF, Fleury M, Sourisse M *et al.* Local steroid therapy and bacterial skin flora in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 1994;131:536-540.
14. Bath-Hextall FJ, Birnie AJ, Ravenscroft JC *et al.* Interventions to reduce Staphylococcus aureus in the management of atopic eczema: an updated Cochrane review. *Br J Dermatol*, 2011;164:228.
15. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989;299:1259-1260.
16. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E *et al.* Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*, 2014;69:132-135.
17. Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T *et al.* Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy*, 2005;60:693-696.
18. Simon D, Hösli S, Kostylina G *et al.* Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:122-128.
19. Jacobi A, Antoni C, Manger B *et al.* Infliximab in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:522-526.
20. Navarini AA, French LE, Hofbauer GF. Interrupting IL-6-receptor signaling improves atopic dermatitis but associates with bacterial superinfection. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:1128-1130.
21. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E *et al.* SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016. [Epub ahead of print]
22. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T *et al.* A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:448-460.
23. Wilson SR, Thé L, Batia LM *et al.* The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*, 2013;155:285-295.
24. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.
25. Simon D, Aeberhard C, Erdemoglu Y *et al.* Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis. *Allergy*, 2014;69:125-131.
26. Khattri S, Brunner PM, Garcet S *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2016. doi: 10.1111/exd.13112. [Epub ahead of print]

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quand penser à des aphtes syndromiques ?

S. GEORGIN-LAVIALLE
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires adultes,
Service de Médecine interne, Hôpital Tenon, PARIS.

Les aphtes sont des ulcérations muqueuses douloureuses, siégeant généralement dans la bouche, mais parfois dans la région génitale. L'aphtose est définie par des poussées récidivant au moins 4 fois par an. Elle peut être uni ou bipolaire, aiguë/récurrente ou chronique. L'aphtose est souvent idiopathique, parfois associée à des affections gastro-intestinales (maladie cœliaque, rectocolite hémorragique et maladie de Crohn), des déficiences nutritionnelles (fer, folates…), des désordres immunitaires (infection par le virus de l'immunodéficience acquise, neutropénies) et des syndromes rares. Parmi ces syndromes figurent des maladies auto-inflammatoires.

Les maladies auto-inflammatoires sont des maladies dans lesquelles l'immunité innée est dérégulée. Certaines de ces maladies sont associées à des mutations de gènes de l'immunité innée : on parle alors de maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques ; s'il n'y a pas de gène connu, on parle de MAI polygéniques. Les patients avec MAI présentent des poussées volontiers récurrentes de symptômes cutanés, digestifs, articulaires, le plus souvent avec de la fièvre et de l'inflammation sanguine. Il n'y a pas de germe retrouvé ni d'auto-anticorps, d'où le nom "auto-inflammatoires" par opposition aux maladies auto-immunes. Ces maladies débutent le plus souvent très tôt dans l'enfance et sont caractérisées par des cas similaires familiaux et des épisodes récurrents stéréotypés chez un même patient. Des aphtoses syndromiques peuvent se rencontrer au cours des MAI suivantes :

1. Parmi les MAI polygéniques

>>> **La maladie de Behçet** est une vasculite inflammatoire, chronique, dont l'expression principale est une aphtose bipolaire récidivante [1]. C'est la plus fréquente des causes syndromiques d'aphtose et elle est bien connue des dermatologues.

>>> **Le syndrome MAGIC** est une entité rare qui associe des signes de polychondrite atrophiante (avec atteinte des oreilles au premier plan) à ceux d'une maladie de Behçet avec aphtes buccaux récidivants au premier plan [2]. Les patients peuvent également présenter des aphtes génitaux, une polyarthrite, d'autres chondrites, une conjonctivite, une pseudo-folliculite, des thromboses et des uvéites.

>>> **Le syndrome de Marshall** (ou PFAPA) est l'une des causes les plus fréquentes des fièvres récurrentes en pédiatrie ; l'acronyme PFAPA signifie "*Periodic fever, aphtous stomatitis pharyngitis, adenitis*" [3]. Ce syndrome associe des poussées fébriles récurrentes périodiques, environ une fois par mois, avec pharyngite, aphtes buccaux, adénopathies cervicales et parfois céphalées et douleurs abdominales pendant 3 à 7 jours. En théorie, les signes disparaissent à l'adolescence, mais des cas chez l'adulte ont été décrits.

2. Parmi les MAI monogéniques

>>> **Les cryopyrinopathies** (mutation *NLRP3*) sont un spectre de maladies rares associées à des mutations du gène *NLRP3* qui code l'inflammasome NLRP3. Les patients présentent depuis l'enfance des épisodes récurrents de fièvre avec urticaire au froid, arthromyalgies et, parfois, conjonctivite, surdité, céphalées, méningite aseptique et aphtes buccaux [4]. Cette maladie est de transmission autosomique dominante. La forme la moins grave est l'urticaire familiale au froid, la forme intermédiaire le syndrome de Muckle-Wells et la forme la plus grave le syndrome CINCA (syndrome chronique infantile, cutané, neurologique et articulaire). Les inhibiteurs de l'interleukine 1 (IL1) ont une efficacité spectaculaire dans cette maladie.

>>> **Le déficit en mévalonate kinase** (mutation *MVK*) est une maladie de transmission autosomique récessive très rare qui entraîne des poussées de fièvre récurrentes durant 3 à 7 jours débutant très tôt dans la vie avec aphtes buccaux, éruption polymorphe, arthromyalgies, douleurs abdominales et diarrhée, céphalées, adénopathies cervicales douloureuses et réactions vaccinales exagérées [5].

>>> **La fièvre méditerranéenne familiale** (mutation *MEFV*) est la plus fréquente des MAI monogéniques (5 à 10 000 cas en France). Elle touche les populations originaires du pourtour méditerranéen. Sa transmission est autosomique récessive et il existe souvent d'autres cas dans la famille. Les patients présentent depuis leur enfance des épisodes de fièvres récurrentes avec des douleurs abdominales et thoraciques au premier plan, parfois des arthromyalgies, des pseudo-érysipèles

Quel(le)s sont les maladies/syndromes ci-dessous qui peuvent se révéler par des aphtes ?	
A	La maladie de Behçet.
B	La fièvre méditerranéenne familiale.
C	Les cryopyrinopathies.
D	Le syndrome PFAPA.
E	Le syndrome MAGIC.
Toutes les réponses sont correctes => A, B, C, D, E.	

Questions flash

des chevilles [6, 7]. L'inflammation chronique peut se compliquer d'amylose inflammatoire. Les adultes présentent volontiers des aphtes en crise.

>>> **Le déficit en protéine A20** (mutation *TNFAIP3*) est une entité très rare, décrite chez des patients présentant des Behçet familiaux et associant aphtose buccale récidivante, baisse d'acuité visuelle par vasculite rétinienne, abcès cutanés axillaires et un test de pathergie positif [8].

>>> **Le déficit en *NLRP12*** (mutation *NRLP12*) est une entité rare avec une vingtaine de cas décrits à ce jour chez des patients de toutes origines. La maladie a une transmission autosomique dominante. Elle débute dans l'enfance et entraîne des poussées récurrentes de fièvre mensuelle durant 4 jours en moyenne avec des symptômes déclenchés par le froid (comme l'urticaire, les arthromyalgies, les douleurs abdominales et parfois céphalées), des aphtes buccaux, des adénopathies cervicales et une surdité [9].

Au total, ces causes rares d'aphtose doivent être recherchées à l'interrogatoire, surtout en cas de début précoce dans la vie et d'évolution par crises récidivantes stéréotypées (en durée et fréquence). Il faut toujours rechercher des antécédents similaires familiaux. Dans ces maladies auto-inflammatoires, il y a toujours un syndrome inflammatoire biologique en poussée. Le traitement des aphtes d'origine syndromique (génétique) repose sur la colchicine et les biothérapies anti-IL1 et anti-TNFα. Les mécanismes physiopathologiques découverts dans ces maladies génétiques rares nous permettront peut-être de mieux comprendre et soigner les autres causes d'aphtes récidivants.

Bibliographie

1. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*, 2016;43:620-632.
2. Kaneko Y, Nakai N, Kida T *et al.* Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome: Case Report and Review of the Published Work. *Indian J Dermatol*, 2016; 61:347.
3. Hofer M, Pillet P, Cochard MM *et al.* International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology* (Oxford), 2014;53:1125-1129.
4. Kuemmerle-Deschner JB. CAPS--pathogenesis, presentation and treatment of an autoinflammatory disease. *Semin Immunopathol*, 2015;37:377-385.
5. Galeotti C, Georgin-Lavialle S, Sarrabay G *et al.* [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*, 19 sept 2016. pii: S0248-8663(16)30533-1. [Epub ahead of print]
6. Grateau G. [Familial Mediterranean fever and other hereditary recurrent inflammatory diseases]. *Press Med*, 1983, 2005;34:907.
7. Padeh S, Berkun Y. Familial Mediterranean fever. *Curr Opin Rheumatol*, 2016;28: 523-529.
8. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM *et al.* Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
9. Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T *et al.* Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008;105:1614-1619.

Conduite à tenir devant un syndrome de Sweet

S. GEORGIN-LAVIALLE
Centre de référence des maladies auto-inflammatoires adultes,
Service de Médecine interne, Hôpital Tenon, PARIS.

Le syndrome de Sweet, ou dermatose neutrophilique aiguë fébrile, est une éruption cutanée rare, caractérisée par l'apparition brutale de plaques ou nodules sur la peau dans un contexte fébrile et accompagnée d'un syndrome inflammatoire biologique (hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiliques, élévation de la CRP). Une biopsie cutanée est indispensable pour affirmer le diagnostic et montre un infiltrat neutrophilique dermique dense sans vascularite leucocytoclasique. Un bilan étiologique est nécessaire. Compte tenu de la fièvre, on élimine une infection, puis les causes connues comme les hémopathies, les cancers, certains médicaments et les rares causes génétiques. Enfin, il arrive parfois qu'aucune étiologie ne soit retrouvée : on parle alors de syndrome de Sweet idiopathique.

Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes. D'autres traitements non spécifiques sont parfois efficaces comme la dapsone. Lorsqu'une cause précise est trouvée, un traitement étiologique est nécessaire.

Il existe des causes génétiques rares de syndrome de Sweet qui font partie des maladies auto-inflammatoires. Les maladies auto-inflammatoires d'origine génétique sont des maladies impliquant des mutations de gènes de l'immunité innée. Les patients présentent des symptômes cutanés, digestifs, articulaires, le plus souvent avec de la fièvre et de l'inflammation sanguine évoluant par poussées. Il n'y a pas de germe retrouvé ni d'auto-anticorps, d'où le nom "auto-inflammatoire" par opposition aux maladies auto-immunes.

Ces maladies débutent le plus souvent très tôt dans l'enfance et sont caractérisées par des cas similaires familiaux et des épisodes récurrents stéréotypés chez un même patient. Des dermatoses neutrophiliques (DN) associées à des maladies auto-inflammatoires monogéniques (par mutation d'un gène) ont été décrites en association avec les mutations des gènes suivants :

>>> **Gène *LIPN2* :** il est responsable du syndrome de Majeed, de transmission autosomique récessive, qui associe des ostéomyélites chroniques récurrentes multifocales, une anémie congénitale avec dysérythropoïèse et des épisodes

de dermatose neutrophilique. Les anti-interleukine 1 (anti-IL1) de type anakinra sont efficaces dans cette entité.

>>> **Gène *MEFV*** (le même que celui qui est muté dans la fièvre méditerranéenne familiale) codant la protéine pyrine : des mutations dans l'exon 2 ont été retrouvées dans des familles européennes et méditerranéennes qui présentaient une DN récurrente avec arthromyalgies, arthrite aseptique, cardiomyopathie, sérite. Ce syndrome, de transmission autosomique dominante, a été nommé PAAND (pour *Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*) [1]. Les inhibiteurs de l'IL1 sont efficaces chez ces patients.

Des syndromes auto-inflammatoires monogéniques rares sont également associés à des infiltrats neutrophiliques bien qu'ils ne soient pas à proprement parler des syndromes de Sweet. Il semble intéressant de les décrire ici, car ces découvertes sont très récentes.

>>> **Gène *PSTPiP1*** : un spectre de maladies est associé à des mutations de ce gène et associe des arthrites aseptiques, du *Pyoderma gangrenosum* et de l'acné (syndrome PAPA) ; lorsqu'il y a de l'hidrosadénite suppurée, on parle de syndrome PASH ou PAPASH [2, 3]. Ainsi, des mutations de ce même gène à différents endroits induisent des signes cliniques différents. Les patients présentent des taux élevés de protéines sériques de la famille MRP8 et 14. Les biothérapies peuvent être efficaces comme les anti-IL1 et les anti-TNFα.

>>> **Gène *NCSTN*** (codant la nicastrine) : des patients avec une fièvre récurrente associée à de l'hidrosadénite suppurée dans une maladie autosomique dominante ont été décrits récemment [4].

>>> **Gène *OTULIN*** : deux équipes ont très récemment publié la découverte de mutations dans un gène intervenant dans l'ubiquitination des protéines et codant l'otuline. La transmission est autosomique récessive et les patients ont une maladie démarrant très tôt dans la vie (avant l'âge de 6 mois) avec fièvre, dermatose neutrophilique, diarrhée et arthromyalgies. Les anti-TNFα sont plus efficaces que les anti-IL1.

Au total, ces causes rares de syndrome de Sweet doivent être recherchées à l'interrogatoire, surtout en cas de début précoce dans la vie. Le traitement des Sweet d'origine syndromique (génétique) repose sur les biothérapies anti-IL1 et anti-TNFα. Les mécanismes physiopathologiques découverts dans ces maladies génétiques rares nous permettront peut-être de mieux comprendre et soigner les autres syndromes de Sweet.

Bibliographie

1. Masters SL, Lagou V, Jéru I *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*, 2016;8:332ra45.
2. Holzinger D, Roth J. Alarming consequences - autoinflammatory disease spectrum due to mutations in proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1. *Curr Opin Rheumatol*, 2016; 28:550-559.
3. Marzano AV, Ceccherini I, Gattorno M *et al.* Association of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH) shares genetic and cytokine profiles with other autoinflammatory diseases. *Medicine* (Baltimore), 2014;93:e187.
4. Faraji Zonooz M, Sabbagh-Kermani F, Fattahi Z *et al.* Whole Genome Linkage Analysis Followed by Whole Exome Sequencing Identifies Nicastrin (NCSTN) as a Causative Gene in a Multiplex Family with γ-Secretase Spectrum of Autoinflammatory Skin Phenotypes. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1283-1286.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

Quelles sont les affirmations exactes parmi les suivantes concernant la prise en charge du syndrome de Sweet ?	
A	Une biopsie cutanée est indispensable pour affirmer le diagnostic.
B	Une fièvre élevée et un syndrome inflammatoire biologique sont volontiers associés.
C	Un bilan étiologique est nécessaire afin d'éliminer une néoplasie ou une infection.
D	Le traitement de première intention repose sur les corticoïdes.
E	On trouve toujours la cause.
Vrai : A, B, C, D. Faux : E.	

Quel bilan et quel suivi pour le purpura rhumatoïde en 2016 ?

M. PIRAM
Service de Rhumatologie pédiatrique, CHU de Bicêtre, APHP, LE KREMLIN-BICÊTRE.
Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, CESP, Inserm, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Le purpura rhumatoïde (ou vascularite à IgA) est, dans les pays occidentaux, la vascularite systémique la plus fréquente de l'enfant, avec une incidence estimée entre 20 à 30/100 000 enfants de moins de 16 ans. Typiquement, il s'agit d'enfants entre 3 et 12 ans qui présentent un purpura infiltré déclive associé à une atteinte articulaire et/ou digestive, et/ou rénale. Une orchite peut parfois compléter le tableau chez le garçon. Chez l'enfant, lorsque la présentation est typique, le seul examen indispensable est la réalisation d'une bandelette urinaire à la recherche d'une hématurie ou d'une protéinurie.

Chez l'adulte, la maladie est plus rare, avec une incidence estimée entre 0,8 à 1,8/100 000 adultes [1]. Dans cette dernière tranche d'âge ou en cas d'atypie chez l'enfant, des examens complémentaires sont nécessaires afin d'éliminer

Questions flash

A	Le diagnostic de purpura rhumatoïde nécessite la réalisation d'une biopsie cutanée chez l'enfant.
B	Le diagnostic de purpura rhumatoïde nécessite la réalisation d'une biopsie cutanée chez l'adulte.
C	L'absence de dépôt d'IgA à l'immunofluorescence élimine le diagnostic de purpura rhumatoïde.
D	Il existe une association entre purpura rhumatoïde et cancer chez l'adulte.
E	Un enfant ayant eu un purpura rhumatoïde considéré comme guéri peut présenter des complications rénales liées à la maladie à l'âge adulte.

Réponses : B.D.E.

une autre cause de vascularite des petits vaisseaux. Une biopsie cutanée (histologie standard + immunofluorescence) réalisée sur une lésion récente et infiltrée montre une vascularite leucocytoclasique avec des dépôts prédominants d'IgA. Les images histologiques variant selon le stade évolutif de la lésion prélevée, les dépôts d'IgA peuvent être absents sur une lésion plus ancienne, ce qui explique que l'absence de dépôt d'IgA à l'immunofluorescence n'élimine pas le diagnostic. Chez l'adulte (âge moyen 62 ans), la maladie a été associée à des cancers solides (RR 5,25 ; IC 95 % : 2,4-11,5), en particulier ceux du poumon, du tube digestif ou de la prostate [2].

Le suivi rénal doit être prolongé car l'atteinte rénale n'est présente au diagnostic que dans 20 % des cas. Il consiste en la réalisation, pendant au minimum 6 mois, de bandelettes urinaires initialement hebdomadaires, puis plus espacées à la recherche d'une hématurie ou d'une protéinurie. Les jeunes filles ayant eu une atteinte rénale, même minime, résolutive sont plus à risque d'avoir une protéinurie ou de l'hypertension artérielle pendant la grossesse en comparaison avec un groupe témoin [3], ce qui laisse à penser que les enfants ayant eu un purpura rhumatoïde devraient être surveillés plus longtemps.

Bibliographie

1. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*, 2013;25:171-178.
2. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR *et al*. Henoch-Schonlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:388-392.
3. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schonlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2002;360:666-670.

Quels signes dermatologiques doivent faire évoquer une maladie auto-inflammatoire ?

M. PIRAM

Service de Rhumatologie pédiatrique, CHU de Bicêtre, APHP, LE KREMLIN-BICÊTRE.
Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, CESP, Inserm, LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont dues à des anomalies monogéniques ou multifactorielles de l'immunité innée responsables d'épisodes récurrents d'inflammation multisystémique sans facteur déclenchant apparent. Cliniquement, les MAI se manifestent par des accès inflammatoires intermittents responsables de fièvres récurrentes inexpliquées associées à des atteintes d'organes touchant principalement la peau, l'appareil musculo-squelettique, les séreuses et les yeux. La reconnaissance de l'atteinte cutanée, parfois très caractéristique, permet au dermatologue d'être un acteur majeur dans le diagnostic et la prise en charge de ces pathologies.

Urticaire

Des lésions urticariennes chroniques d'apparition précoce (premiers jours de vie) associées à un syndrome inflammatoire doivent faire évoquer une **cryopyrinopathie** et faire rechercher des antécédents personnels ou familiaux d'urticaire, de conjonctivite, de surdité et d'atteinte articulaire. Ces lésions urticariennes se caractérisent par des lésions peu prurigineuses mais associées à une sensation de brûlure. Histologiquement, il n'y a pas d'œdème dermique significatif et il existe un infiltrat dermique composé essentiellement de polynucléaires neutrophiles. Des lésions urticariennes sont également associées au(x) :
– syndrome **PLAID** : urticaire au froid, auto-immunité, susceptibilité aux infections ;
– mutations ***NALP12*** : fièvre récurrente, urticaire au froid, arthromyalgie, surdité ;
– syndrome de **Schnitzler** : fièvre récurrente, lésions urticariennes, douleurs musculo-squelettiques, adénopathies, hépatosplénomégalie, gammapathie monoclonale) ;
– syndrome **TRAPS** : fièvre récurrente prolongée, douleurs abdominales, lésions cutanées migratrices, arthromyalgies, adénopathies, conjonctivite, douleurs thoraciques et scrotales, céphalées ;
– Déficit partiel en mévalonate kinase : fièvre récurrente, adénopathies cervicales douloureuses, atteinte digestive, arthromyalgies, aphtes buccaux, éruption cutanée maculo-papuleuse parfois urticarienne.

Pseudo-érysipèle

Le pseudo-érysipèle est un érythème inflammatoire plus ou moins bien limité, localisé principalement sur le pied ou à

A	Des lésions urticariennes chez un nouveau-né doivent faire évoquer une maladie auto-inflammatoire.
B	Les lésions urticariennes associées aux maladies auto-inflammatoires sont similaires à une urticaire banale.
C	Le pseudo-érysipèle est un signe caractéristique de la fièvre méditerranéenne familiale.
D	Un aspect de psoriasis pustuleux généralisé chez un nourrisson doit faire évoquer une anomalie du récepteur antagoniste de l'interleukine 36.
E	La présence d'aphte buccal est nécessaire pour porter le diagnostic de syndrome PFAPA.

Réponses : A.C.D.

la face antérieure de la jambe, qui disparaît spontanément en quelques jours. Histologiquement, on observe un discret œdème du derme superficiel ainsi qu'un infiltrat périvasculaire à prédominance neutrophilique. Il est caractéristique de la **fièvre méditerranéenne familiale** (FMF) responsable de fièvres récurrentes de courte durée (< 72 h) associées à une inflammation des séreuses dans certaines ethnies à risque.

Psoriasis pustuleux

Un aspect de psoriasis pustuleux chez un nouveau-né doit faire évoquer un déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (**DIRA**) ou de l'interleukine 36 (**DITRA**).

Dermatoses neutrophiliques

Des dermatoses neutrophiliques sont associées aux syndromes de **Majeed** (ostéomyélite chronique multifocale récurrente, syndrome de Sweet, anémie dyserythropoïetique congénitale), **CANDLE** (dermatose neutrophilique atypique chronique avec lipodystrophie et température élevée), **PAPA** (arthrite à pyogène, *Pyoderma gangrenosum*, acné) et ses déclinaisons avec une hidrosadénite suppurée (**PASH, PAPASH**).

Aphtes

Le syndrome **PFAPA** associe une fièvre périodique et une anomalie de l'acronyme (adénopathie cervicale ou pharyngite, ou aphtes). De nombreuses maladies auto-inflammatoires peuvent s'associer avec des aphtes comme, par exemple, le **MKD** (déficit en mévalonate kinase), ***NALP12***, la maladie de **Behçet** et **les maladies auto-inflammatoires du tube digestif à début précoce.**

Des atteintes dermatologiques à type de lésions vésiculo-bulleuses (**FMF, APLAID**) ou granulomateuses (syndrome de Blau) ou des lésions de vascularite (**SAVI, DADA2**) ont également été décrites.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

Contraception et lupus

N. COSTEDOAT-CHALUMEAU
Centre de référence Maladies auto-immunes et Maladies systémiques rares, Service de Médecine interne, Hôpital Cochin, PARIS.

La question de la contraception doit être systématiquement abordée avec les patientes lupiques en âge de procréer compte tenu de l'influence des hormones sur l'activité de leur maladie. La contraception est par ailleurs indispensable lorsque le lupus est actif et qu'un traitement tératogène de type méthotrexate, thalidomide, cyclophosphamide, acide mycophénolique est administré. Les principaux moyens de contraception sont l'utilisation de contraceptions hormonales, de dispositifs intra-utérins ou de contraception type barrière mécanique (préservatif, diaphragme…).

Les micropilules progestatives sont largement utilisées, en schéma continu. Elles doivent être prescrites à des patientes adhérentes et disciplinées car elles ne sont pas efficaces en cas d'oubli, même bref. Les effets secondaires sont des irrégularités menstruelles et un *spotting*, voire une aménorrhée.

L'acétate de chlormadinone ou l'acétate de cyprotérone sont aussi fréquemment utilisés malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Les effets secondaires sont du même type. Une aménorrhée est fréquente après quelques cycles d'utilisation.

Les implants progestatifs sous-cutanés permettent la diffusion d'étonogestrel (métabolite actif du désogestrel) en continu. Les effets secondaires incluent une aménorrhée ou, au contraire, des saignements prolongés, une prise de poids, l'apparition d'une acné et des céphalées. Ils doivent être remplacés tous les 3 ans.

L'utilisation des dispositifs intra-utérins est de plus en plus répandue au cours du lupus et non contre-indiquée même en cas de corticothérapie ou de traitement immunosuppresseur. Les dispositifs intra-utérins bioactifs (délivrant de petites doses de lévonorgestrel) peuvent tout à fait être utilisés. La tolérance utérine est identique à celle des contraceptions microprogestatives par voie orale ou par implant.

Une méta-analyse ne retrouve pas d'augmentation du risque de poussée lupique sous estroprogestatifs et deux études randomisées, publiées en 2005 dans le *New England Journal of Medicine*, ont montré que les estrogènes ne majoraient pas le risque de poussée. Attention cependant, la possibilité de prescrire ce

Questions flash

type de contraception ne concerne que les patientes dont le lupus est calme, qui n'ont jamais eu de thrombose et n'ont pas de biologie antiphospholipides significative. En France, du fait des nombreuses alternatives, cela doit rester une contraception de deuxième ligne.

Enfin, la "pilule du lendemain", à base de progestatifs, n'est pas contre-indiquée.

Pour en savoir plus

Guettrot-Imbert G, Morel N, Le Guern V *et al.* Pregnancy and contraception in systemic and cutaneous lupus erythematosus. *Ann Dermatol Venereol,* 2016;143:590-600.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quand le dermatologue doit-il évoquer un déficit immunitaire primitif ?

D. NOUAR
Unité transversale d'Allergologie et d'Immunologie clinique, Hôpital Bretonneau, CHRU, TOURS.

Les déficits immunitaires primaires (DIP) (héréditaires) sont des maladies génétiques rares dont la fréquence est estimée à 1 naissance sur 5 000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 200 déficits immunitaires héréditaires décrits avec, pour la majorité d'entre eux, un gène identifié. L'infection, l'auto-immunité, le cancer ou l'allergie sont les principales complications des DIP. Ces déficits immunitaires correspondent à une anomalie quantitative ou qualitative d'un composant de l'immunité innée (phagocytose, complément) ou acquise (immunité cellulaire ou humorale). On distingue les déficits humoraux – 70 % des déficits immunitaires dominés par des infections muqueuses (sphères ORL, pulmonaire ou digestive) –, les déficits immunitaires combinés sévères sans (pronostic vital engagé rapidement) ou avec lymphocyte T, les déficits de la phagocytose, les déficits du complément.

Les principales manifestations cliniques cutanées des DIP sont les infections cutanées (impétigo, folliculites, abcès, cellulites, panaris, fistules), les granulomes aseptiques, les érythrodermies et les lésions eczématiformes ou de vascularite.

Ces **infections cutanées** bactériennes, virales ou fongiques ont un caractère "inhabituel" de par leur localisation (par exemple, marge anale ++), des récidives fréquentes, la présence de germes "inhabituels" (opportunistes ++) et doivent faire rechercher en priorité :
– un déficit humoral en IgG ++ ou en sous-classe d'IgG ;
– un défaut cellulaire (polynucléaires neutrophiles [PNN], lymphocytes) ;
– une anomalie de la phagocytose quantitative (agranulocytose) et qualitative (granulomatose chronique septique, déficit en molécules d'adhérence…) ;
– une anomalie du complément.

La présence d'un **granulome non infectieux** peut révéler :
– une granulomatose chronique septique ;
– une ataxie télangiectasie (ataxie + infection + télangiectasie + hémopathie).

Les **érythrodermies** sont dues à un DIP dans 30 % des cas et doivent faire rechercher :
– un déficit de l'immunité cellulaire (SCID) ;
– un syndrome d'Omenn (alopécie + infection + HSM + adénopathie) ;
– un syndrome de DiGeorge (dysmorphie faciale + hypocalcémie + cardiopathie) ;
– un syndrome de Wiskott-Aldrich (eczéma + infection + hématome + lymphome).

Les **lésions eczématiformes** sont souvent difficiles à différencier d'une dermatite atopique, sauf dans le cas d'un Wiskott-Aldrich, qui associe en plus des pétéchies à une thrombopénie, et dans la maladie de Buckley, où les plaques touchent surtout la face, le thorax, les fesses et les membres.

Les examens complémentaires doivent comporter en première intention :
– NFS ;
– plaquettes ;
– dosage pondéral des immunoglobulines (l'électrophorèse des protéines sériques n'est pas adaptée si l'on recherche un déficit en Ig).

Et, selon le contexte :
– étude du complément (CH50, C3 et complexe de la voie terminale) ;
– étude des sous-populations lymphocytaires (immunophénotypage lymphocytaire) ;
– étude des sous-classes d'immunoglobulines (à partir de l'âge de 2 ans et si le taux d'IgG est normal) ;
– réponses vaccinales (anticorps antitétanos, hæmophilus, pneumocoque) ;
– taux d'IgE.

Les examens fonctionnels (étude du métabolisme oxydatif des polynucléaires neutrophiles, tests de prolifération/activation des lymphocytes T ou B, étude de l'axe IL12/INFγ…) sont du ressort spécialisé de l'immunologiste référent.

Conclusion

Le plus dur est d'y penser ! Devant des infections cutanées inhabituelles, un granulome récidivant ou un eczéma atypique, il faudra systématiquement rechercher des antécédents ou signes d'infections extracutanées (pneumopathie, otite moyenne ou aiguë, sinusite,

diarrhée chronique…), des épisodes de fièvre récurrente, étudier la courbe de croissance staturo-pondérale, rechercher une dysmorphie évocatrice d'un syndrome spécifique, puis orienter les explorations complémentaires, selon le contexte clinique, avec l'immunologiste afin d'éliminer un DIP.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Quand faut-il penser à une urticaire systémique ?

M. JACHIET
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le plus souvent bénigne et d'évolution favorable, l'urticaire peut parfois révéler une vascularite ou une maladie systémique.

>>> **La vascularite urticarienne** (VU) est une entité anatomoclinique définie par une atteinte inflammatoire des capillaires du derme associée à une éruption cutanée urticarienne atypique. La nomenclature de Chapel Hill, révisée en 2012, individualise la VU hypocomplémentémique (VUH) sous le terme de vascularite avec anticorps anti-C1q.

Une étude récente nationale a décrit 57 patients atteints de VUH (74 % de femmes, âge médian au diagnostic 45 ans) [1]. Il y avait 75 % de formes isolées et 25 % de formes associées à d'autres maladies, principalement le lupus érythémateux systémique. Les lésions urticariennes étaient souvent prurigineuses plus que douloureuses, et pouvaient être associées à des angiœdèmes (51 %), du purpura (35 %) et un livedo (14 %). Les manifestations extracutanées incluaient les signes généraux (56 %), l'atteinte articulaire (82 %), oculaire (56 %), pulmonaire (19 %), digestive (18 %) et rénale (14 %). Les patients avaient un taux de C1q bas et les anticorps anti-C1q étaient présents chez 55 % d'entre eux. En première ligne thérapeutique, l'hydroxychloroquine et la colchicine semblaient avoir une efficacité similaire aux corticoïdes, alors que la corticothérapie – seule ou associée à des immunosuppresseurs – était utilisée dans les formes sévères ou réfractaires. Le rituximab semble avoir une meilleure efficacité, mais sa place reste à préciser dans l'arsenal thérapeutique.

>>> **La maladie de Still de l'adulte** est une maladie rare, classée parmi les maladies auto-inflammatoires polygéniques. La physiopathologie intrique des facteurs génétiques, environnementaux et une réaction inflammatoire impliquant principalement l'immunité innée (rôle des macrophages sécrétant IL1, IL18 et IFNγ, et des polynucléaires neutrophiles [PNN]), mais aussi l'immunité adaptative (lymphocytes T ayant une polarisation Th1 et Th17) [2]. On distingue deux phénotypes :
– la forme systémique, souvent bruyante, exposant aux complications sévères (syndrome d'activation lymphohistiocytaire), pour laquelle le blocage de la voie de l'interleukine 1 par l'anakinra semble efficace ;
– la forme articulaire chronique, plus indolente, dans laquelle le blocage de la voie de l'interleukine 6 semble plus efficace [3].

>>> **Le syndrome de Schnitzler** est caractérisé par l'association d'une éruption urticarienne chronique et d'un composant monoclonal IgM à d'autres manifestations systémiques. Les critères diagnostiques actuels sont les critères de Strasbourg, qui autorisent la présence d'un composant monoclonal de type IgG et introduisent la notion d'infiltrat dermique neutrophilique sur la biopsie cutanée. Ils distinguent les cas de Schnitzler définis et probables [4].

Au total, devant une urticaire, des manifestations atypiques cutanées ou extracutanées doivent faire réaliser une biopsie cutanée. Sur le plan histologique, la présence d'une vascularite ou d'un infiltrat neutrophilique doit faire rechercher une maladie systémique associée.

Bibliographie

1. Jachiet M, Flageul B, Deroux A *et al.* The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:527-534.
2. Girard C, Rech J, Brown M *et al.* Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult-onset Still's disease. *Rheumatol* (*Oxford*), 2016. pii: kew300. [Epub ahead of print]
3. Song ST, Kim JJ, Lee S *et al.* Efficacy of tocilizumab therapy in Korean patients with adult-onset Still's disease: a multicentre retrospective study of 22 cases. *Clin Exp Rheumatol*, 2016. [Epub ahead of print]
4. Simon A, Asli B, Braun-Falco M *et al.* Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*, 2013;68: 562-568.

Les syndromes sclérodermiformes : ne pas se tromper !

M. JACHIET
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

En dehors des morphées et de la sclérodermie systémique, les syndromes sclérodermiformes (SS) sont nombreux. La liste, non exhaustive, comprend :
– les SS associés à une gammapathie monoclonale (scléromyxœdème, sclérœdème de Buschke, POEMS, amylose AL), à une néoplasie (syndrome fasciite palmaire-arthrite, syndromes carcinoïdes,

Questions flash

métastases), à une anomalie métabolique (cheiroarthropathie diabétique, porphyrie cutanée tardive) ;
– les SS secondaires à l'exposition à des agents exogènes (médicaments, composants chimiques, solvants, silice, radiothérapie, fibrose systémique néphrogénique après injection de gadolinium) ;
– mais aussi : la GVH cutanée chronique sclérodermiforme, le rhumatisme fibroblastique, le syndrome hyperIgG4, diverses génodermatoses.

Un groupe d'experts européens vient d'établir des recommandations sur différentes maladies sclérosantes de la peau, à paraître prochainement. Ainsi, une classification actualisée des morphées distingue les formes localisées, généralisées, linéaires, profondes, mixtes et la fasciite de Shulman. Le traitement des morphées sévères repose sur la corticothérapie générale, le méthotrexate ou l'association des deux.

Les nouveaux critères de classification de la sclérodermie systémique mettent les signes dermatologiques à l'honneur : sclérodactylie, télangiectasies et ulcérations ou cicatrices pulpaires [1]. Les anticorps anti-Scl-70 sont associés aux formes cutanées diffuses, les anti-centromères aux formes cutanées limitées et les anticorps anti-ARN polymérase III sont corrélés à la crise rénale, à une atteinte cutanée plus sévère, et constituent un marqueur indépendant d'association aux cancers [2, 3].

Le POEMS est un syndrome paranéoplasique rare dû à une prolifération plasmocytaire monoclonale. Les nouveaux critères diagnostiques incluent obligatoirement la neuropathie périphérique et la prolifération plasmocytaire monoclonale, et au moins un critère majeur (parmi VEGF élevé, maladie de Castleman et lésions osseuses condensantes) et un critère mineur (parmi organomégalie, œdèmes, endocrinopathie, atteinte cutanée, œdème papillaire et thrombocytose/polyglobulie) [4].

Le rhumatisme fibroblastique est caractérisé par une polyarthrite érosive, une sclérodactylie, des nodules cutanés, un syndrome de Raynaud et une fasciite palmaire. Sur le plan histologique, il s'agit d'une prolifération fibroblastique, avec une différenciation myofibroblastique (α-SMA) en immunohistochimie.

Le scléromyxœdème se caractérise par une accumulation de mucine dans le derme et une atteinte systémique, dans le cadre d'une gammapathie monoclonale. Les immunoglobulines polyvalentes représentent le traitement de première intention (2 g/kg/mois pendant 6 mois) avec une efficacité sur les signes cutanés et extra-cutanés et un excellent profil de tolérance.

Au total, un interrogatoire minutieux, un examen clinique précis et quelques examens complémentaires ciblés (capillaroscopie, auto-anticorps) permettent de s'orienter devant une atteinte cutanée sclérodermiforme.

Bibliographie

1. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1747-1755.
2. Terras S, Hartenstein H, Höxtermann S *et al.* RNA polymerase III autoantibodies may indicate renal and more severe skin involvement in systemic sclerosis. *Int J Dermatol*, 2016;55:882-885.
3. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L *et al.* Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol*, 2015;67:1053-1061.
4. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 2015;90:951-962.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans ces articles.

L'urticaire chronique en 10 questions

A. DU-THANH
Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Éloi, MONTPELLIER.

1. L'urticaire chronique est-elle fréquente ?

L'urticaire chronique (UC) touche jusqu'à 1,8 % de la population générale, dont une majorité de femmes (2/3) sans qu'un rôle des hormones sexuelles ait pu être mis clairement en évidence. La proportion de patients qui ne consultent pas est sans doute importante, faute de prise en charge réputée efficace jusqu'à présent. De nombreux efforts de communication sur la maladie ont été récemment mis en œuvre, parfois avec le soutien de l'industrie pharmaceutique : création d'une association de patients en 2015, Journée Mondiale de l'Urticaire (JMU) le 1er octobre depuis 2014.

L'UC ne doit pas être confondue avec l'urticaire aiguë, qui peut toucher 1 français sur 5 au moins une fois au cours de sa vie et qui est liée à une histamino-libération non spécifique le plus souvent. Enfin, l'urticaire chronique intermittente (autrefois urticaire aiguë récidivante !) est la seule à nécessiter un bilan allergologique à la recherche d'une exposition ponctuelle à des facteurs déclenchants.

2. Quelle est la durée moyenne d'une urticaire chronique ?

Environ 3 à 5 ans, mais une proportion non négligeable de patients peuvent être atteints pendant plus de 10, voire 20 ans. Les facteurs de risque d'urticaire chronique prolongée sont :
– la sévérité évaluée par des scores cliniques d'activité (il n'existe pas de marqueurs biologiques validés de sévérité ou pronostiques) ;

– le caractère inductible (urticaire dite physique) isolé ou associé à une forme spontanée ;
– la présence exclusive ou associée d'angiœdèmes.

3. Comment et pourquoi distinguer urticaire chronique spontanée et inductible ?

Stricto sensu, l'urticaire chronique inductible doit obligatoirement et systématiquement être déclenchée par l'exposition à un même facteur (physique le plus souvent : froid, effort, contact avec l'eau, exposition solaire, etc.) tandis que l'urticaire chronique spontanée (UCS) se manifeste très fréquemment par des crises présentes dès le matin au réveil.

Outre le caractère pronostique de la présence d'une urticaire inductible (*cf. question 2*), les conseils d'éviction du facteur déclenchant seront essentiels pour la prise en charge et le bilan "étiologique" peut être spécifique à certaines urticaires chroniques inductibles (urticaire au froid, par exemple). Cependant, de nombreuses urticaires chroniques spontanées se voient aggravées par des facteurs physiques (friction, chaleur, effort en particulier), sans caractère systématique, tandis que certains patients souffrent d'une UC spontanée et d'une UC inductible, par exemple un dermographisme.

4. Quel bilan paraclinique réaliser dans l'urticaire chronique ?

Selon les recommandations internationales de 2013 [1], le bilan minimum en l'absence de point d'appel clinique ne comporte que NFS et CRP. De nombreux auteurs continuent de rechercher des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et anti-TG). De plus, dans les urticaires inductibles, les tests "physiques" doivent être réalisés en consultation spécialisée, selon des protocoles validés [2]. L'urticaire au froid fait l'objet d'un bilan spécifique. Devant des angiœdèmes isolés, un dosage du C1 inhibiteur est nécessaire pour déterminer un éventuel déficit acquis ou héréditaire (angiœdème bradykininergique).

5. Quels sont les principaux diagnostics différentiels de l'urticaire chronique ?

La présence de signes extracutanés doit faire rechercher une vascularite urticarienne à la biopsie cutanée avec immunofluorescence directe (IFD) : fièvre, arthralgies, douleurs abdominales, syndrome inflammatoire biologique. À noter que 10 à 16 % des patients avec une authentique UC ont des manifestations à type d'épigastralgies et d'arthralgies. Les urticaires au froid atypiques doivent faire évoquer une cryopyrinopathie héréditaire.

La présentation sous forme d'angiœdèmes isolés récurrents doit faire rechercher une origine bradykininergique : antécédents familiaux, violentes douleurs abdominales associées, prise d'IEC/sartans/gliptines/inhibiteurs de mTOR, hémopathies/maladie auto-immune.

6. Comment évaluer la sévérité de l'urticaire chronique en l'absence de lésions le jour de la consultation ?

Des scores d'activité et de contrôle de la maladie spécifiques sont disponibles sur le site internet de la Société Française de Dermatologie (SFD), à remplir par le patient, ainsi que le DLQI. Ils sont particulièrement utiles si l'on envisage d'utiliser un traitement de deuxième ligne.

7. Quels antihistaminiques prescrire et à quelle posologie ?

Uniquement des antihistaminiques de 2e génération, dont on augmente la posologie si besoin jusqu'à 4 cp de la même DCI par jour (mieux que plusieurs DCI différentes associées) ; il convient de modifier au moins une fois la DCI en cas d'échec avant d'envisager une 2e ligne. Cette dernière n'est nécessaire que dans 10 à 20 % des cas, pourvu que l'on adopte une posture rassurante et que l'on prodigue les bons conseils (*cf. question 10*). L'augmentation de posologie des antihistaminiques de 2e génération est uniquement un consensus d'experts, mais elle fait actuellement l'objet d'un PHRC (LEVURE-PLUS : 1 lévocétirizine *versus* 4/j).

8. La corticothérapie orale a-t-elle une indication dans l'urticaire chronique ?

Non, elle serait responsable d'une résistance aux antihistaminiques et d'une corticodépendance, mais elle est proposée ponctuellement dans les recommandations 2013, surtout à l'attention des pays dans lesquels les traitements de 2e ligne ne sont pas disponibles.

9. Quelles "astuces" utiliser en consultation pour améliorer la prise en charge de cette maladie chronique ?

On pourra s'aider de la fiche d'information de la SFD qui mentionne le mastocyte "fragile" et l'absence de cause allergique, du site grand public de la SFD, du site de l'association de patients atteints d'UCS et du site de la JMU.

10. Comment choisir le traitement de 2e ligne : montélukast, ciclosporine, méthotrexate, omalizumab ?

L'introduction d'un traitement de 2e ligne doit être clairement justifiée par l'absence d'amélioration des scores d'activité et de contrôle de la maladie après un intervalle de temps raisonnable à 4 cp d'antihistaminiques par jour bien tolérés (en pratique 1 mois).

Le montélukast peut être associé aux antihistaminiques à posologie augmentée, le

Questions flash

soir au coucher (risque de somnolence), et serait particulièrement utile chez le patient atopique, mais il n'y a pas d'étude de bon niveau évaluant son efficacité.

L'évaluation du méthotrexate fait actuellement l'objet d'un PHRC (MUCIS) mais n'a pas d'indication dans les recommandations 2013, au contraire de la ciclosporine qui est pourtant rarement employée en pratique. D'autres molécules ont été utilisées sans aucun niveau de preuve : hydroxychloroquine, dapsone, salazopyrine, colchicine, etc.

L'omalizumab est indiqué et remboursé à 300 mg/4 semaines en sous-cutané dans l'UC spontanée uniquement, après des études pivot (ASTERIA, GLACIAL) menées sur plusieurs centaines de patients. Il est à PIH (prescription initiale hospitalière), en association exclusivement avec des antihistaminiques, sans mention de leur posologie. Sa prescription fait l'objet d'une RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) dans certains centres en raison de son coût.

Bibliographie

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014;69:868-887.
2. Magerl M, Altrichter S, Borzova E *et al.* The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias – The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy,* 2016;71:780-802.

L'auteure a déclaré avoir bénéficié d'une prise en charge pour des frais de congrès par Novartis et avoir une activité ponctuelle de consultante pour Novartis.

Quels sont les examens complémentaires de débrouillage et leur pertinence en cas de suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe ?

C. FRANCÈS
Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Devant une suspicion de maladie auto-immune non spécifique d'organe, la clinique est primordiale, les différents auto-anticorps venant uniquement conforter le diagnostic clinique ou orienter le pronostic.

Anticorps anti-noyaux

La technique de référence encore couramment pratiquée est une technique d'immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat des cellules tumorales de carcinome laryngé dites cellules HEp-2 ou, plus rarement, des coupes de foie de rat. L'aspect de la fluorescence est un élément d'orientation suggestif de la spécificité des anticorps détectés, en sachant qu'il existe une grande variabilité selon la technique et la lecture. Théoriquement, le seuil de positivité est déterminé par chaque laboratoire. En pratique, seuls les taux > 1/160 sont pris en considération. Ils ont une valeur diagnostique faible, pouvant être observés chez 6 % des sujets normaux, 8,2 % des femmes, 3,7 % des hommes, 35 % des apparentés du 1er degré d'un sujet atteint de lupus systémique et 20 % des sujets de plus de 60 ans.

Les anticorps anti-DFS70 sont les plus fréquents des anticorps anti-noyaux observés chez les sujets sains sans aucune signification pathologique. En présence d'anticorps anti-noyaux, il faut rechercher dans un premier temps un médicament inducteur (***tableau I***) ; les anticorps sont alors à un taux variable, disparaissant à l'arrêt du traitement. Les anticorps anti-histones ne sont plus recherchés car non spécifiques ; ils ne sont plus considérés comme des marqueurs de lupus induit. Certaines infections, notamment virales, peuvent également induire transitoirement des

- Antiarythmiques : quinidine, (procaïnamide)
- Antibiotiques : minocycline, isoniazide
- Anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïnes
- Antihypertenseurs : β-bloquants, (hydralazine), captopril, α-méthyldopa
- Anti-inflammatoires : sulfasalazine, (D-pénicillamine)
- Antipsychotiques : chlorpromazine
- Antithyroïdiens : PTU
- Biothérapies : anti-TNFα, IL2, IFNα, β et γ
- Hypocholestérolémiants : fénofibrate, statines

Tableau I : Principaux médicaments inducteurs d'anticorps anti-noyaux.

Maladies	% de positivité
Lupus systémique	99 %
Lupus induit	95-100 %
Lupus subaigu	60-80 %
Lupus chronique	4-63 %
Connectivite mixte	95-100 %
Sclérodermie	95 %
Syndrome de Gougerot-Sjögren	75 %
Polyarthrite rhumatoïde	50-75 %
Dermatomyosite	50 %
Thyroïdite de Hashimoto	15 %

Tableau II : Principales maladies associées à la présence d'anticorps anti-noyaux.

anticorps anti-noyaux. Les anticorps anti-noyaux sont observés dans de nombreuses maladies auto-immunes (***tableau II***). Chez un sujet normal ayant des anticorps anti-noyaux, le facteur de risque d'avoir une connectivite dans les 15 ans est multiplié par 14,19 (IC 95 % : 3,07-65,68) par rapport à un autre sujet sain sans ces anticorps [1].

Détermination de la cible des anticorps anti-noyaux

Les auto-anticorps détectés au cours des maladies systémiques sont principalement dirigés contre des complexes supramoléculaires de la cellule au niveau du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires. Il est classique de séparer les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires insolubles, essentiellement anticorps anti-ADN, des anticorps dirigés contre des antigènes solubles (dans des tampons salins) qui sont de localisation nucléaire ou parfois cytoplasmique.

Les anticorps anti-ADNn comportent des anticorps de forte affinité, essentiellement d'isotype IgG, hautement spécifiques du lupus systémique, et des anticorps de faible affinité, beaucoup moins spécifiques, réagissant également avec l'ADN monobrin. Ils sont dépistés à l'aide de trois techniques différentes.

>>> Le test de Farr détecte des complexes antigènes-anticorps formés avec de l'ADN marqué par un radio-isotope ajouté au sérum. Il s'agit d'une technique coûteuse, très spécifique de la maladie lupique, qui n'est pratiquement plus réalisée en ville.

>>> L'immunofluorescence indirecte sur *Chrithidia luciliae* utilise comme substrat antigénique l'ADNn situé dans le kinétoplaste d'un trypanosome, non pathogène pour l'homme. Cette technique nécessite une lecture au microscope et une certaine expertise. Bien qu'il s'agisse d'un test relativement spécifique, il manque de sensibilité et reste plus coûteux que l'ELISA.

>>> Les tests ELISA sont les plus sensibles, longtemps considérés comme peu spécifiques car ils détectaient les anticorps anti-ADNn de faible spécificité. En fait, les techniques se sont actuellement améliorées avec la détection spécifique d'IgG anti-ADNn de forte affinité, plus spécifiques du lupus systémique. C'est la technique de routine la plus souvent pratiquée. La présence d'anticorps anti-ADNn ne peut pas être observée en l'absence d'anticorps anti-noyaux.

Les anticorps contre les antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) sont dirigés contre une grande variété de cibles antigéniques, identifiables par des tests de sensibilité et de spécificité inégales, détectés par des techniques immunoenzymatiques en microplaques (ELISA) ou sur bandelettes (immuno-dots). Toutes les technologies et réactifs antigéniques (antigène natif ou recombinant, épitopes conformationnels) ont leurs propres caractéristiques, avec un seuil de positivité différent selon les fabricants et les laboratoires. Aussi est-il préférable, en cas de recherche itérative, de toujours la faire dans le même laboratoire pour pouvoir comparer les résultats. Ces techniques détectent le plus souvent 8 anticorps différents orientant vers diverses maladies auto-immunes (***tableau III***).

Quel bilan en fonction de la clinique ?

>>> **Devant un lupus cutané,** il est souhaitable de demander les examens suivants, d'intérêt diagnostique faible mais indispensables pour situer le malade dans le spectre des maladies lupiques : anticorps anti-noyaux, anti-ADNn, anti-ENA, anti-SSA-SSB par ELISA (parfois présents en l'absence d'anticorps anti-noyaux), anticorps anti-phospholipides (anticorps anticardiolipine, anti-β2 glycoprotéine 1, recherche d'un anticoagulant lupique), C3, C4, CH50, numération formule sanguine (NFS), créatininémie, sédiment urinaire, protéinurie/créatininurie, examen cytobactériologique urinaire. La radiographie thoracique et l'électrocardiogramme ne seront prescrits qu'en cas de suspicion de lupus systémique.

>>> **Devant un syndrome de Raynaud ou une suspicion de sclérodermie systémique,** il faut faire une capillaroscopie et rechercher essentiellement les anticorps anti-noyaux et anti-ENA. Les autres anticorps anti-ARN polymérase III et anti-fibrillarine ne sont recherchés que secondairement.

Sm	Lupus systémique (LS)
Ro (SSA)	Lupus érythémateux cutané subaigu, lupus néonatal, LS, syndrome de Gougerot-Sjögren
La (SSB)	Syndrome de Gougerot-Sjögren
RNP	Connectivite mixte (syndrome de Sharp)
Centromère	Sclérodermie systémique cutanée localisée
Scl 70	Sclérodermie systémique cutanée diffuse
PM1	Polymyosites, connectivite mixte
JO-1	Polymyosites, syndrome des antisynthétases

Tableau III : Principaux anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA) avec les maladies où ils sont essentiellement observés.

Questions flash

>>> **Devant une dermatomyosite,** outre les anticorps anti-noyaux qui ne sont présents que dans 50 % des cas, il faut faire un dot-myosite mettant en évidence les anticorps spécifiques des myosites (Mi-2, TIF1γ, MDA5, NXP2 surtout dans les myosites juvéniles, SRP et antisynthétases) et rechercher les anticorps associés aux myosites (SSA/Ro52kD, SSB/La, U1RNP, PM-Scl).

En conclusion, la recherche d'anticorps antinucléaires est un bon test de dépistage, nécessitant l'identification secondaire des antigènes cibles. Le bilan immunologique au diagnostic est différent de celui du suivi. Seuls les taux des anticorps anti-ADNn ont un intérêt majeur pour le suivi des lupus systémiques.

Bibliographie

1. Selmi C, Ceribelli A, Generali E *et al.* Serum antinuclear and extractable nuclear antigen antibody prevalence and associated morbidity and mortality in the general population over 15 years. *Autoimmun Rev,* 2016;15:162-166.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Le mastocyte dans tous ses états

S. BARETE
Unité fonctionnelle de Dermatologie,
GH Pitié-Salpêtrière, CEREMAST, PARIS.

Le mastocyte est une cellule résidente dans différents tissus dont la peau et les muqueuses. Cette cellule joue un rôle de sentinelle près des vaisseaux et des terminaisons nerveuses du derme.

- Urticaire aiguë
- Urticaire chronique spontanée
- Prurit
- Rosacée
- Psoriasis
- Vascularite cutanée
- Maladies fibrosantes
- Mastocytoses

Tableau I : Implication du mastocyte dans différentes dermatoses.

Elle réagit au carrefour de l'immunité innée et de l'immunité adaptative par des interférences immunologiques liées à des récepteurs spécifiques et à la production de médiateurs cytokiniques et pro-inflammatoires [1].

Il s'agit d'une cellule d'origine hématopoïétique comportant deux récepteurs membranaires clés : le Fc epsilon RI (récepteur aux IgE) impliqué dans l'anaphylaxie et le récepteur Kit impliqué dans la différenciation, la maturation et l'activation du mastocyte. C'est aussi parce que cette cellule exprime ces récepteurs et d'autres non immunologiques qu'elle peut passer d'un état de repos à un état d'activation, avec pour conséquence la dégranulation de médiateurs pré ou néoformés (comme la tryptase) à l'origine des symptômes observés dans différentes dermatoses (***tableau I***). Une entité émergente appelée syndrome d'activation mastocytaire (SAMA) rend compte de manifestations liées aux variations d'état des mastocytes.

Concept : activation mastocytaire et SAMA

Le SAMA est une entité clinique dont la littérature tente de préciser les contours et les critères depuis moins de 6 ans. Il associe diverses manifestations cliniques, considérées comme les conséquences d'une activation des mastocytes de certains patients. Les manifestations rencontrées sont à la frontière de la dermatologie, de l'allergologie et de la médecine interne car elles associent, entre autres, un dermographisme et un prurit, des troubles digestifs et

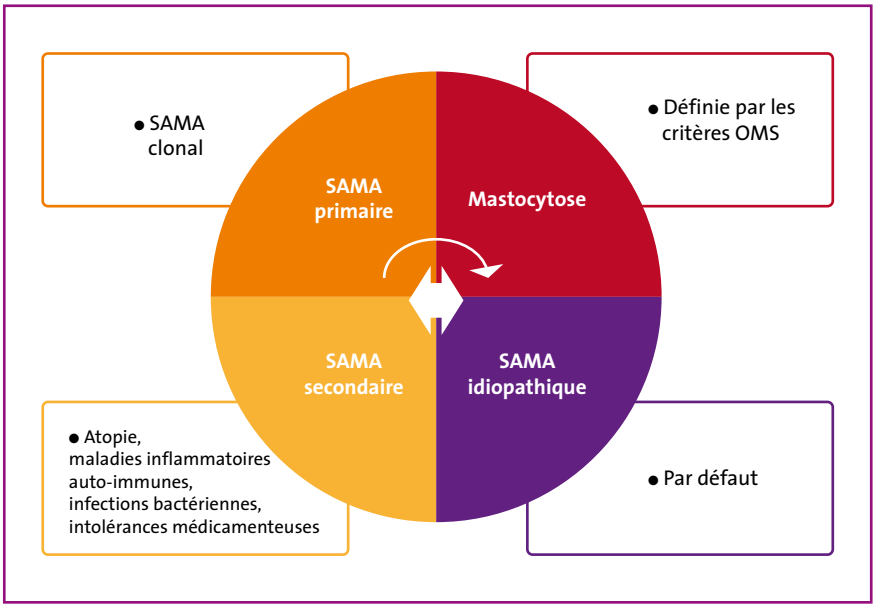


Fig. 1 : Classification des SAMA (d'après [1]).

rhumatologiques ainsi qu'une élévation discrète de la tryptase au moment des symptômes.

Ce syndrome est classé en quatre entités provisoires :
– SAMA clonal sans mastocytose ;
– SAMA avec mastocytose ;
– SAMA secondaire ;
– SAMA idiopathique (***fig. 1***).

Le SAMA clonal comprend une activation avec détection de la mutation Kit D816V. Le SAMA secondaire est lié à une activation non immunologique. Le SAMA idiopathique est par défaut une catégorie en attente où ce diagnostic regroupe certains patients ayant des manifestations compatibles [1, 2].

Le point commun physiopathologique de cette entité SAMA se trouve dans la découverte de mutations génétiques rendant le mastocyte irritable, "chatouilleux" et donc réactif de façon inappropriée, facilement activable. En effet, on a mis en évidence plusieurs mutations des gènes de patients atteints de SAMA telles que *ASXL1*, *SRSF2*, et aussi des gènes de régulation épigénétique (*IDH2, TET2…*).

Perspectives

Le mastocyte apparaît désormais comme un cellule clé de différents processus et pathologies cutanées inflammatoires pour lesquels diverses cibles, immunologiques ou non, sont envisagées.

Bibliographie

1. Afrin LB, Butterfield JH, Raithel M *et al.* Often seen, rarely recognized: mast cell activation disease-a guide to diagnosis and therapeutic options. *Ann Med*, 2016;48:190-201.
2. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126:1099-1104.e4.

Algorithme décisionnel et espoirs thérapeutiques dans les mastocytoses

S. BARETE
Unité fonctionnelle de Dermatologie, GH Pitié-Salpêtrière, CEREMAST, PARIS.

Les mastocytoses restent des pathologies hétérogènes liées à l'accumulation et à l'activation de mastocytes pathologiques. La démarche diagnostique avec les moyens d'investigation utilisés varie selon l'âge (enfant/adulte), le type (cutanée isolée ou systémique), l'indolence ou l'agressivité de la forme systémique [1]. Cette démarche diagnostique peut paraître complexe, ce qui conduit à proposer un algorithme dont certains points sont encore discutés par les équipes internationales impliquées, comme le CEREMAST (Centre de référence des mastocytoses), concernant la prise en charge de ces patients. Néanmoins, de nombreux espoirs de traitement sont perceptibles depuis 3 ans.

Algorithme diagnostique décisionnel

Devant une suspicion de mastocytose de l'adulte, une biopsie cutanée est nécessaire dans les formes les plus fréquentes d'atteintes maculo-papuleuses (urticaire pigmentaire [UP]), plus rarement de TMEP (*Telangiectasia macularis eruptiva perstans*) [2]. L'analyse anatomopathologique retrouve un nombre augmenté de mastocytes autour des vaisseaux et dans l'*interstitium* après marquage membranaire par le C-Kit (anti-CD117). Ces mastocytes peuvent être ronds, fusiformes ou histiocytoïdes et excèdent le nombre seuil > 20/champ au grossissement × 40 ou > 50/mm^2 pour l'urticaire pigmentaire, alors qu'il n'existe pas de valeur seuil établie pour le TMEP.

Pour certaines équipes internationales, la recherche d'une atteinte systémique est systématique quel que soit l'état clinique extracutané ou les paramètres biologiques individuels. En France, nous pondérons la décision d'explorer ou non la moelle osseuse (biopsie ostéomédullaire) en fonction du handicap de la maladie (scores AFIRMM ou MC-QoL), comme les équipes espagnoles qui proposent le score REMA. Les indications certaines sont les formes à l'évidence clinique agressives avec défaillance d'organe, les formes handicapantes (scores de qualité de vie élevés), la progression cutanée, l'augmentation de marqueurs biologiques comme la tryptase ou l'apparition de cytopénie à la NFS (***fig. 1***). Ainsi, nous proposons une surveillance clinico-biologique et la possibilité d'une exploration médullaire secondairement en cas de modification de l'état clinique du patient.

La réalisation d'une BOM (biopsie ostéomédullaire) consiste à valider ou non les critères OMS du caractère systémique de la mastocytose (***fig. 2***). Pour cela, des critères majeurs et mineurs sont pris en considération. Ces éléments permettent ensuite de classer la mastocytose en systémique (85-90 %) ou cutanée pure (10-15 % des patients). Ensuite, la forme systémique est catégorisée en variant forme indolente ou agressive (signes C) ou associée à une autre maladie clonale hématopoïétique selon d'autres critères, guidant ainsi les traitements à proposer.

Les espoirs thérapeutiques sont réels depuis quelques années avec des traitements à proposer selon le type de mastocytose – cutanée, indolente ou avancée (agressive et associée à une maladie hématologique [AHN]) – et le handicap des patients atteints. Outre les traitements symptomatiques quasi constants agissant sur les effets de l'acti-

Questions flash

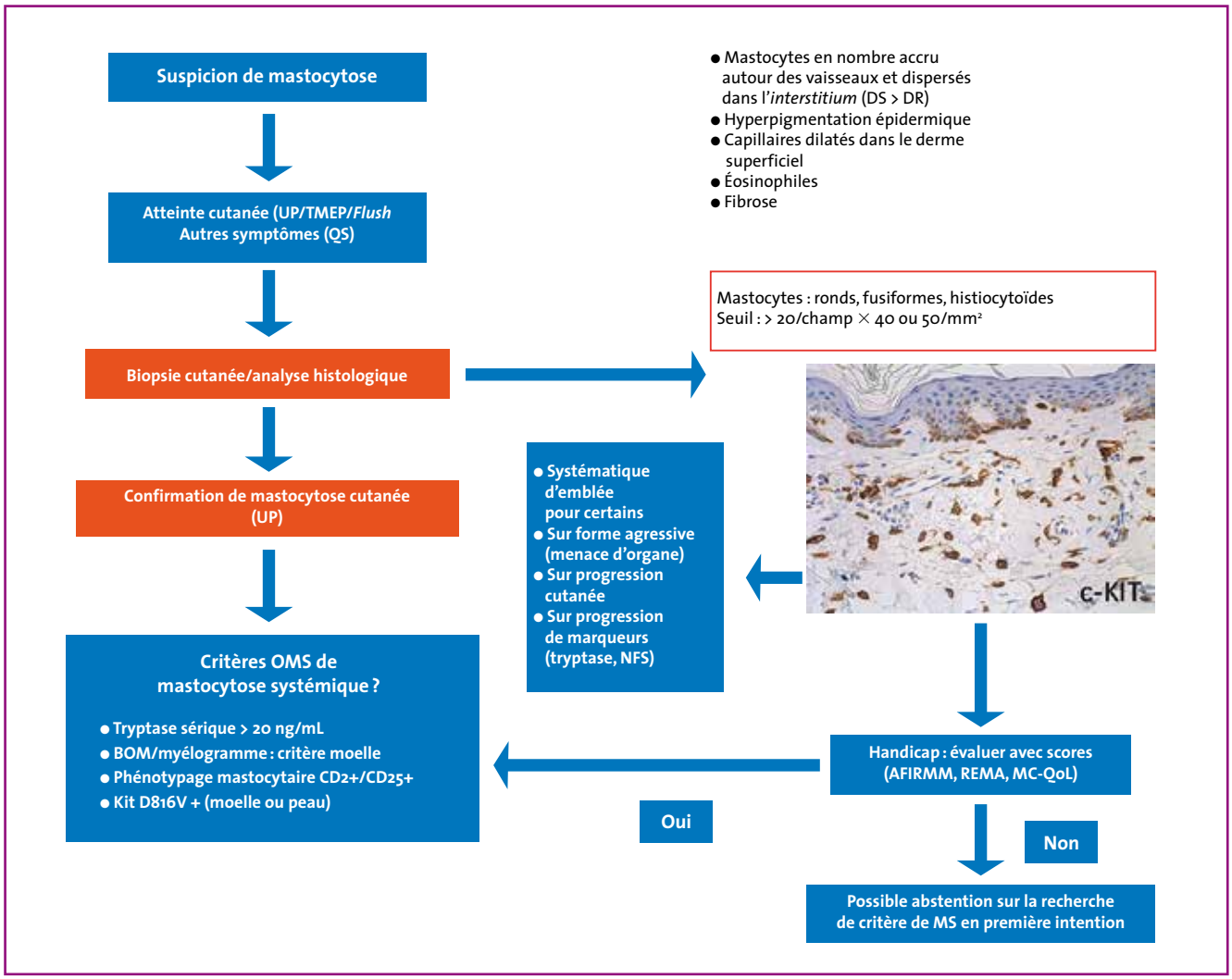


Fig. 1.

Traitements	Indications	Voie d'administration
Antihistaminique H1	SAMA cutanés	Orale, en continu
Antihistaminique H2 ranitidine	SAMA digestifs ± cutanés résistants aux anti-H1	Orale, en continu
Inhibiteur de pompe à protons (IPP)	SAMA digestifs résistants aux anti-H2	Orale, si besoin : durée limitée (2)
Cromoglicate de sodium	SAMA digestifs résistants aux anti-H2 et IPP	Orale, en continu
Anti-PGD2 Montelukast	SAMA cutanés résistants aux anti-H1 + anti-H2 SAMA urinaires	Orale, en continu
Photothérapie (UVGTL01, PUVA, UVA1)	SAMA cutanés résistants aux traitements médicamenteux	Durée limitée

Tableau I. SAMA : symptômes d'activation mastocytaire.

vation mastocytaire (***tableau I***), les traitements de fond comprennent les traitements cytoréducteurs (comme l'interféron, la cladribine) [3] mais aussi les thérapies moléculaires ciblées (comme le masitinib dans les formes indolentes ou le midostaurin [4] dans les formes agressives) qui élargissent l'éventail des traitements disponibles (***tableau II***). Les décisions thérapeutiques relèvent néanmoins souvent d'une validation prise en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) locale ou nationale des centres de compétence ou de référence du CEREMAST.

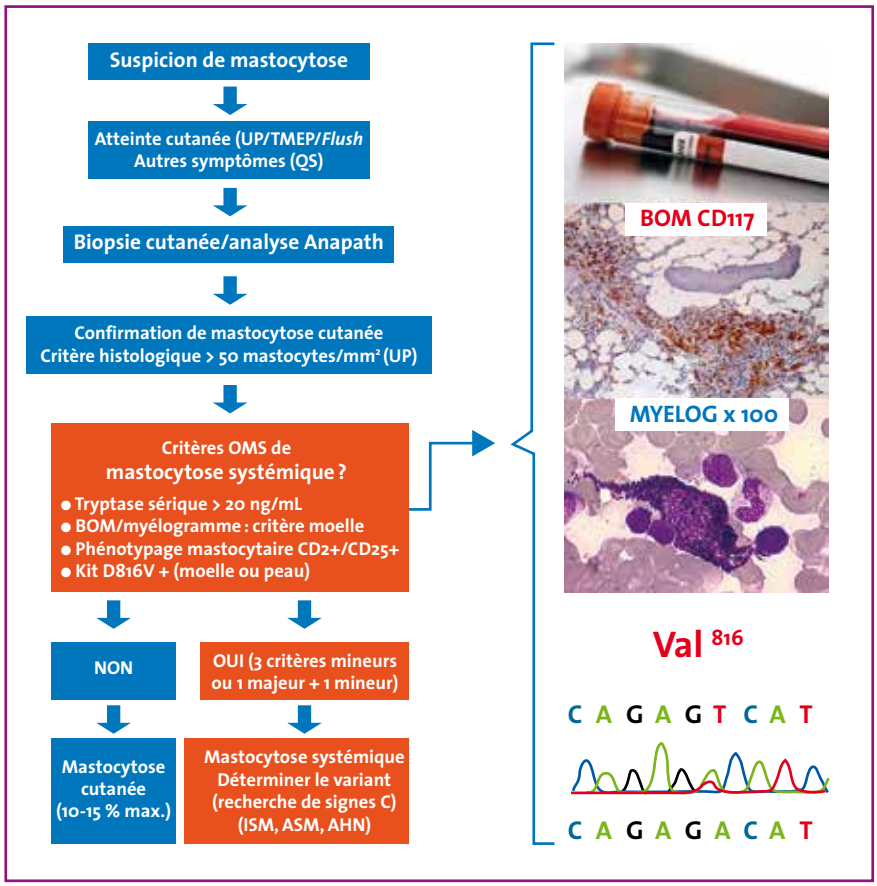


Fig. 2.

Traitements immunomodulateurs et inhibiteurs de tyrosine kinase	Indications	Voie d'administration
Interféron-α	● MSI résistantes aux tt symptomatiques ● MSA (y compris avec FO)	Sous-cutanée, durée (?)
Inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ● (Imatinib) ● Masitinib	● MSI sans mutation *D816V* de *Kit* ● MSI avec ou sans mutation *D816V* de *Kit*	Orale, durée (?)
Traitements cytoréducteurs	**Indications**	**Voie d'administration**
Claridine (2-CdA)	● MSI et/ou MSA en échec à interféron-α ● MS associée à une autre hémopathie	Sous-cutanée (4 cycles)
Midostaurin (PKC412)	● MSA sans mutation D816V de *Kit* ● MSA avec ou sans mutation D816V de *Kit*	Orale, durée (?)

Tableau II. MSI : mastocytose systémique indolente ; MSA : mastocytose systémique agressive.

Bibliographie

1. Barete S. Les mastocytoses. *Ann Derm Venereol*, 2014;141:698-714.
2. Severino M, Chandesris MO, Barete S *et al.* Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) : A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:885-891.
3. Barete S, Lortholary O, Damaj G *et al.* Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*, 2015;126:1009-1016.
4. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D *et al.* Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*, 2016;374:2605-2607.

L'auteur a déclaré des conflits d'intérêts avec le laboratoire AB Science en tant qu'investigateur pour le masitinib.

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique.
Il s'agit d'un traitement de 2nd intention après échec du traitement classique bien mené pendant 3 mois et avec une bonne observance. (1)

ACNÉTRAIT®

Isotrétinoïne

Conditions de prescription d'Acnétrait® (isotrétinoïne) :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues
- la prescription peut être renouvelée par tout médecin

Excipients à effet notoire :
- Acnétrait® Gé 5 mg : huile de soja, sorbitol (E420)
- Acnétrait® Gé 10 mg et 20 mg : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, sorbitol, rouge cochenille A (E124)
- Acnétrait® 40 mg : huile de soja, sorbitol, jaune orangé S (E110)

Acnétrait® Gé 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane® 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle.
Médicaments inscrits au répertoire des génériques.
Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Médicament **TÉRATOGÈNE** : dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire.

Pour plus d'informations sur ce médicament, consulter la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

(1) Avis de la Commission de la Transparence du 1er juillet 2015.

laboratoire arrow

INSPIRÉ PAR VOUS,
DÉVELOPPÉ PAR NOUS.

Unique et Multiple Communication - 137-AG-06/2016 et 16/07/62121489/PM/001