Mensuel
Janvier 2017
**Cahier 1**

# réalités

n° 258

## *Thérapeutiques en* DERMATO-VÉNÉROLOGIE

13es JIRD
19-20/10/2017
VERSAILLES
PALAIS DES CONGRÈS

## Le dossier :
## Vascularites de l'adulte

**Biologie de l'atopie : comment prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dermatite atopique**

**Cancer, psoriasis et traitements du psoriasis en 12 questions**

**Les traitements par laser sont-ils contre-indiqués durant la grossesse ?**

**Allergies et conservateurs**

**Hyperhidrose et oxybutynine : où en est-on ?**

# NOUVEAU

# taltz®
## (ixékizumab) injectable

## REDÉCOUVRIR MA PEAU.

**INDICATION : psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique[1].**

**PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE RECOMMANDÉE PAR LA HAS[2] : TALTZ® est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :**

- **un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie**
- **et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.**

**TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2e alinéa du code de la Sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).**

**▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité[1].**

POUR UNE INFORMATION COMPLÈTE SUR LE PRODUIT, VOUS POUVEZ CONSULTER
LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (HTTP://BASE-DONNEES-PUBLIQUE.MEDICAMENTS.GOUV.FR)
OU LA SECTION « MÉDICAMENTS ET DM » SUR LE SITE INTERNET DU LABORATOIRE LILLY (LILLY.FR)

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ®.
(2) TALTZ® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 Octobre 2016.

Lilly

Visa n° 16/07/61077659/PM/003 - v3 - FRTLZ00035 - Décembre 2016. © Lilly. Tous droits de reproduction réservés. Lilly France - 24 boulevard Vital Bouhot CS 50004, 92521 Neuilly sur Seine CEDEX - Tél : 01.55.49.34.34 - S.A.S au capital de 375 713 701 € - 609 849 153 - R.C.S Nanterre.

JIRD

# 13es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

**Jeudi 19 et vendredi 20 octobre 2017**

Palais des Congrès – Versailles

## Jeudi 19 octobre 2017

**Peau de l'enfant**

**Peau noire**

## Vendredi 20 octobre 2017

**Thérapeutiques en dermatologie : une révolution en marche**

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Stelara® (ustekinumab)

**Une EXPÉRIENCE de plus de 550 000 patients-année dans le monde[1] et un RECUL CLINIQUE de plus de 12 ans[2]**

# POUR UN OBJECTIF :

## UNE SATISFACTION MAINTENUE DANS LE TEMPS DÈS LA 1ÈRE LIGNE DE BIOTHÉRAPIE

**1ère anti-interleukine indiquée dans le :**

**Psoriasis en plaques de l'adulte :**

STELARA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).

**Psoriasis en plaques modéré à sévère de la population pédiatrique (adolescent) :**

STELARA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies.

**Place dans la stratégie thérapeutique :**

Chez l'adulte et en traitement de seconde intention chez l'adolescent à partir de 12 ans, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie),
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

**Médicaments d'exception :** prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.
**PIH à 1 an :** initiation et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

PHFR/STE/0716/000/76695 - 16/07/65283311/PM/013

ACCÉDER AUX MENTIONS LÉGALES DU PRODUIT EN FLASHANT LE QR CODE CI-CONTRE OU EN CONSULTANT LA BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

1. PSUR – EDMS-ERI-114204455: 1.0 / Toutes indications confondues
2. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C et al. A human interleukine-12/23 monoclonal antibody for the treatment of Psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92

JANSSEN-CILAG, S.A.S. au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

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, J. Laurain, A. Le Fur

**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 : 1er trimestre 2017

# Sommaire

Janvier 2017
Cahier 1
n° 258

## Le dossier

### Vascularites de l'adulte

**7** **Éditorial**
C. Francès

**8** **Classification des vascularites : le point de vue du dermatologue**
C. Francès

**13** **Conduite à tenir devant une vascularite cutanée**
C. Francès

**23** **Aspects cliniques et thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques**
D. Saadoun

**29** **Prise en charge des vascularites urticariennes hypocomplémentémiques**
M. Jachiet

**33** **Traitements des vascularites associées aux ANCA**
C. Francès, L. Guillevin

**37** **En pratique, on retiendra**

## Congrès

**39** **Biologie de l'atopie : comment prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dermatite atopique**
Compte rendu rédigé par C. Velter

## Interview

**44** **Cancer, psoriasis et traitements du psoriaris en 12 questions**
Une interview de E. Begon et E. Archier

## Peau et lasers

**48** **Les traitements par laser sont-ils contre-indiqués durant la grossesse ?**
T. Fusade, B. Pusel, H. Cartier

## Revues générales

**50** **Allergies et conservateurs**
D. Tennstedt, A. Herman

**55** **Hyperhidrose et oxybutynine : où en est-on ?**
M. Schollhammer

Un bulletin d'abonnement est en page 22.

Un cahier 2 "Dermatite atopique de l'enfant : les nouvelles prises en charge en pratique" est routé avec ce numéro.

Image de couverture :
Cliché dû à l'amabilité du Pr C. Francès.

# 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

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

## Éditorial

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

Le terme "vascularite" est utilisé pour désigner différentes affections caractérisées par la présence, dans un ou plusieurs organes, d'une atteinte de la paroi des vaisseaux associée à une réaction inflammatoire. Toutes les spécialités peuvent être concernées, mais les dermatologistes sont au premier rang du fait de la fréquence des atteintes cutanées et de l'accessibilité de la peau, les prélèvements biopsiques étant faciles à réaliser. De nouvelles définitions des vascularites conduisant à une classification ont été proposées lors d'une récente conférence de consensus de Chapel Hill en 2012, tout aussi imparfaite que les précédentes, notamment en raison de l'absence de dermatologiste. Pour reprendre le célèbre aphorisme d'Alphonse Karr, "plus ça change, plus c'est la même chose". L'anatomopathologiste californien JT Lie avait déjà repris cette citation après la première conférence de consensus de Chapel Hill en 1994 [1].

Quelle que soit la classification, la conduite à tenir devant une vascularite cutanée est assez bien codifiée, imposant d'avoir une culture médicale en cas de suspicion d'une forme systémique. L'article de Marie Jachiet nous éclaire sur la prise en charge des vascularites urticariennes hypocomplémentémiques ; il souligne le caractère très inconstant des anticorps anti-C1q. En dehors de la moindre prévalence féminine et de l'association moins fréquente au lupus érythémateux systémique et à la positivité des anticorps antinoyaux, les vascularites urticariennes avec un complément normal sont assez similaires aux vascularites hypocomplémentémiques. La fréquence des atteintes systémiques y est toutefois moins élevée, sans différence significative probablement du fait de séries de nombre limité [2, 3].

Les circonstances de découverte des cryoglobulines sont très différentes en fonction du type de cryoglobuline (type I à l'origine d'occlusions vasculaires *versus* type II ou III donnant des vascularites) ainsi que les maladies qui y sont associées. L'article de David Saadoun offre un résumé clair et complet de la littérature disponible sur ces protéines, permettant de guider leur prise en charge.

Enfin, il est impossible de clore un dossier sur les vascularites de l'adulte sans parler du dynamisme du Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV), dirigé par Loïc Guillevin. Leurs nombreux protocoles d'études ont conduit à de multiples publications dans la littérature internationale et ont contribué à réellement modifier la prise en charge des malades. Nous ne pouvons qu'inciter les dermatologistes à inclure leurs patients dans ces protocoles. Les dermatologistes continueront ainsi à conserver un rôle majeur dans le diagnostic et la prise en charge des vascularites cutanées avec ou sans atteinte systémique.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Lie JT. Nomenclature and classification of vasculitis : plus ça change, plus c'est la même chose. *Arthritis Rheum*, 1994;37:181-186.
2. Dincy CV, George R, Jacob M *et al.* Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008;22:789-794.
3. Davis MD, Daoud MS, Kirby B *et al.* Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*, 1998;38:899-905.

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

## Le dossier – Vascularites de l'adulte

# Classification des vascularites : le point de vue du dermatologue

**RÉSUMÉ : L'ensemble de la littérature internationale sur les vascularites se base actuellement sur la classification de la conférence internationale de consensus 2012 de Chapel Hill, élaborée sans la participation de dermatologistes alors que l'atteinte cutanée est fréquente dans toutes les vascularites systémiques, avec des lésions facilement accessibles à la biopsie.**
**Dans cette classification, tous les vaisseaux cutanés, y compris les artérioles du derme profond ou de l'hypoderme, sont considérés comme des petits vaisseaux. Une classification dermatologique a été proposée, mais elle est également critiquable. En réalité, il ne peut y avoir de classification idéale des vascularites, l'important est d'avoir une prise en charge la plus efficace possible.**

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

La classification des vascularites est un casse-tête chinois auquel se sont régulièrement attelés de nombreux médecins depuis plus d'un siècle. Au fil du temps, de nombreuses entités ont été individualisées en raison de leurs particularités anatomocliniques, évolutives ou étiologiques. Certaines d'entre elles ont perduré malgré les progrès des connaissances médicales et les vagues successives des nouvelles classifications, alors que d'autres ont été inconstamment reprises et cherchent encore leur identité.

## Deux grands écueils pour les classifications

Les nombreux paramètres pouvant intervenir dans le classement ou la nomenclature des vascularites sont repris dans le ***tableau I***. En fait, les classifications se heurtent à deux écueils principaux : l'absence de corrélation entre les différents paramètres, notamment histologiques et étiologiques, et la possibilité de survenue concomitante ou successive chez un même malade de divers aspects cliniques ou histologiques de vascularites.

Étant donné la définition histologique des vascularites, les classifications rémanentes sont celles qui prennent la taille prédominante des vaisseaux atteints comme principal critère. Cette taille n'est jamais mesurée en fonction de celle des vaisseaux cutanés, mais en fonction de la taille des vaisseaux des principales atteintes viscérales, en particulier rénales. Aucune classification de vascularite systémique n'est basée sur la taille des vaisseaux atteints dans la peau.

Ainsi, dans la classification de la conférence de consensus de Chapel Hill 2012 [1], les groupes de vascularites ont été individualisés en fonction du calibre prédominant de l'atteinte vasculaire (***tableau II***). Des définitions ont été données pour chaque vascularite (***tableau III***).

## Les critiques de la classification de Chapel Hill

Plusieurs critiques peuvent être faites à cette classification élaborée uniquement par des médecins de diverses spécialités n'incluant pas de dermatologiste

| **Type de vaisseau atteint** |
|---|
| ● Nature (artère, capillaire, veine) |
| ● Calibre |
| ● Localisation |
| **Caractéristiques des lésions histologiques** |
| ● Vasculaires<br>– nature de l'infiltrat (polynucléaires, lymphocytes, histiocytes, cellules géantes)<br>– existence d'une nécrose pariétale<br>– dépôts d'immunoglobulines (isotype) et de complément |
| ● Extravasculaires : présence d'un granulome |
| **Éléments cliniques** |
| ● Terrain |
| ● Lésions cutanées : aspect, topographie, modalités évolutives |
| ● Manifestations viscérales : présence, type, topographie |
| ● Évolution : aiguë, subaiguë, chronique |
| ● Manifestations associées : aphtose bipolaire, chondrite |
| **Éléments imagériques** |
| ● Topographie |
| ● Épaississement pariétal |
| ● Anévrismes (micro/macro) |
| **Éléments biologiques** |
| ● Hyperéosinophilie sanguine |
| ● Hypocomplémentémie |
| ● Cryoglobulinémie |
| ● Dysglobulinémie monoclonale ou polyclonale |
| ● Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles et leur spécificité |
| ● Anticorps anticellule endothéliale et leur spécificité |
| ● Déficit en complément |
| ● Déficit en alpha-1-antitrypsine |
| **Éléments étiologiques** |
| ● Causes reconnues |
| ● Intégration dans une entité anatomoclinique individualisée |

**Tableau I :** Éléments de classement des vascularites.

| **Vascularites des gros vaisseaux (LVV)** |
|---|
| Takayasu (TAK) |
| Artérite à cellules géantes (GCA) |
| **Vascularites des vaisseaux de taille moyenne (MVV)** |
| Périartérite noueuse (PAN) |
| Maladie de Kawasaki (MK ) |
| **Vascularites des petits vaisseaux (SVV )** |
| *Vascularites associées aux ANCA (AAV)* |
| Polyangéite microscopique (MPA) |
| Granulomatose avec polyangéite (Wegener) (GPA) |
| Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) (GEPA) |
| *Vascularites à complexes immuns* |
| Vascularite avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-GBM) |
| Vascularite cryoglobulinémique (CV) |
| Vascularite à IgA (maladie de Schönlein-Henoch) (IgAV) |
| Vascularite hypocomplémentémique urticarienne (HUV) (vascularite anti-C1q) |
| **Vascularites des vaisseaux de taille variable (VVV)** |
| Maladie de Behçet (MB) |
| Syndrome de Cogan (CS) |
| **Vascularites d'un seul organe (SOV)** |
| Vascularite leucocytoclasique cutanée |
| Artérite cutanée |
| Vascularite du système nerveux central |
| Aortite isolée |
| Autres vascularites |
| **Vascularites associées à une maladie systémique** |
| Vascularite lupique |
| Vascularite rhumatoïde |
| Vascularite associée à la sarcoïdose |
| Autres vascularites |
| **Vascularites dont l'étiologie est connue** |
| Vascularite cryoglobulinémique associée à l'hépatite C |
| Vascularite associée au virus de l'hépatite B |
| Aortite syphilitique |
| Vascularite médicamenteuse à complexes immuns |
| Vascularite médicamenteuse avec ANCA |
| Vascularite associée aux hémopathies et cancers |
| Autres vascularites |

**Tableau II :** Nomenclature des vascularites, adaptée par la Conférence internationale de consensus de Chapel Hill 2012 [1].

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

| Nom selon CHCC2012 | Définition selon CHCC2012 |
|---|---|
| **Vascularites des gros vaisseaux (LVV)** | **Vascularites affectant plus souvent les artères de gros calibre (aorte et ses branches principales). Toutes les artères, quelle que soit leur taille, peuvent être atteintes.** |
| Artérite de Takayasu (TAK) | Artérite, souvent granulomateuse, affectant principalement l'aorte et/ou ses branches principales. Apparition habituellement chez les patients âgés de moins de 50 ans. |
| Artérite à cellules géantes (GCA) | Artérite, souvent granulomateuse, affectant généralement l'aorte et/ou ses branches principales, avec une prédilection pour les branches des artères carotides et vertébrales. L'artère temporale est touchée. Apparition habituellement chez les patients âgés de 50 ans et souvent associée à une pseudo-polyarthrite rhizomélique. |
| **Vascularites des vaisseaux de moyen calibre (MVV)** | **Vascularites affectant principalement les artères de moyen calibre, définies comme étant les principales artères viscérales et leurs branches. Toutes les artères, quelle que soit leur taille, peuvent être atteintes. Les anévrismes et sténoses inflammatoires sont fréquents.** |
| Périartérite noueuse (PAN) | Artérite nécrosante des artères de moyen ou petit calibre, sans glomérulonéphrite ni vascularite des artérioles, capillaires ou veinules, ni présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). |
| Maladie de Kawasaki (MK) | Artérite associée au syndrome cutanéomuqueux caractéristique avec adénopathies, affectant principalement les artères de moyen et petit calibre. Les artères coronaires sont souvent concernées. L'aorte et les artères de gros calibre peuvent être touchées. Les nourrissons et les jeunes enfants sont préférentiellement atteints. |
| **Vascularites des petits vaisseaux (SVV)** | **Vascularites affectant principalement les petits vaisseaux, définis comme des petites artères intraparenchymateuses, les artérioles, les capillaires et les veinules. Les artères et les veines de moyen calibre peuvent être touchées.** |
| ***Vascularites associées aux ANCA (AAV)*** | ***Vascularites nécrosantes, avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant principalement les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles et les petites artères), associées à la myéloperoxydase (MPO) ANCA ou à la protéinase 3 (PR3) ANCA. Tous les malades n'ont pas d'ANCA, d'où la nécessité de caractériser le type ou l'absence d'ANCA : vascularite à MPO-ANCA, à PR3-ANCA ou ANCA négative.*** |
| Polyangéite microscopique (MPA) | Vascularite nécrosante, avec peu ou pas de dépôts immuns, affectant principalement les petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles). Une artérite nécrosante touchant des petites et moyennes artères peut être associée. La glomérulonéphrite nécrosante est habituelle. La capillarite pulmonaire est fréquente. Il n'y a pas de granulome inflammatoire. |
| Granulomatose avec polyangéite (ancienne granulomatose de Wegener) (GPA) | Inflammation granulomateuse nécrosante touchant généralement les voies respiratoires supérieures et inférieures, avec vascularite affectant principalement les vaisseaux de petit et moyen calibre (par exemple, capillaires, veinules, artérioles, artères et veines). La glomérulonéphrite nécrosante est habituelle. |
| Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ancienne maladie de Churg-Strauss) (GEPA) | Inflammation granulomateuse nécrosante, riche en éosinophiles, touchant généralement les voies respiratoires, avec vascularite affectant principalement les vaisseaux de petit et moyen calibre. Il existe généralement un asthme et une éosinophilie. Les ANCA sont plus fréquents en présence d'une glomérulonéphrite. |
| ***Vascularites à complexes immuns*** | ***Vascularites avec dépôts plus ou moins nombreux d'immunoglobulines et/ou des composants du complément qui affectent principalement les petits vaisseaux (capillaires, veinules, artérioles et petites artères). Une glomérulonéphrite est fréquente.*** |
| Vascularite avec anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-GBM) | Vascularite affectant les capillaires glomérulaires, les capillaires pulmonaires, ou les deux, avec dépôts d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire. L'atteinte pulmonaire est à l'origine d'une hémorragie pulmonaire et l'atteinte rénale d'une glomérulonéphrite nécrosante avec croissants. |
| Vascularite cryoglobulinémique (CV) | Vascularite avec dépôts vasculaires d'immunoglobulines affectant les petits vaisseaux (principalement capillaires, veinules ou artérioles), associée à la présence d'une cryoglobuline sérique. La vascularite touche principalement la peau, les glomérules rénaux et les nerfs périphériques. |
| Vascularite à IgGA (ancienne maladie de Schönlein-Henoch ou purpura rhumatoïde) (IgAV) | Vascularite avec dépôts vasculaires d'immunoglobulines IgA, surtout du sous-type IgA-1, affectant les petits vaisseaux (principalement capillaires, veinules ou artérioles). La vascularite touche principalement la peau, les articulations, le tube digestif, avec possibilité d'une glomérulonéphrite de type néphropathie à IgA. |
| Vascularite hypocomplémentémique urticarienne (HUV) (anti-C1q *vasculitis*) | Vascularite accompagnée d'urticaire et d'hypocomplémentémie affectant les petits vaisseaux (capillaires, veinules ou artérioles), associée à des anticorps anti-C1q. Une glomérulonéphrite, des arthrites, une maladie pulmonaire obstructive et une inflammation oculaire sont fréquentes. |
| **Vascularites touchant des vaisseaux de taille variable (VVV)** | **Vascularites sans atteinte prédominante d'une taille particulière ou d'un type de vaisseau. Elles peuvent toucher les vaisseaux de toutes les tailles (petits, moyens et grands) et de tous les types (artères, veines et capillaires).** |
| Maladie de Behçet (MB) | Vascularite chez les sujets ayant une maladie de Behçet touchant artères ou veines. La maladie de Behçet est caractérisée par des aphtes oraux et/ou génitaux récidivants, des manifestations cutanées, oculaires, articulaires, gastro-intestinales et/ou neurologiques centrales. Une vascularite ou des thromboses des petits vaisseaux, ou des vaisseaux de plus gros calibre avec possibilité d'anévrismes artériels est également présente. |
| Syndrome de Cogan (CS) | Le syndrome de Cogan est caractérisé par des lésions inflammatoires oculaires (kératite interstitielle, uvéite, épisclérite) et une atteinte de l'oreille interne (perte auditive neurosensorielle et dysfonctionnement vestibulaire). La vascularite associée peut toucher les petites, les moyennes ou les grosses artères avec possibilité d'aortite, d'anévrisme de l'aorte, ou de valvulite aortique ou mitrale. |
| **Vascularites d'un seul organe (SOV)** | **Vascularites isolées touchant artères ou veines de toute taille limitées à un seul organe, sans atteinte systémique. L'organe touché et le type de vaisseau atteint doivent être inclus dans le nom : par exemple, vascularite cutanée des petits vaisseaux, artérite des testicules, vascularite du système nerveux central. La vascularite peut être unifocale ou multifocale au sein de l'organe. Certains malades ayant initialement une SOV peuvent évoluer secondairement vers une autre vascularite systémique.** |
| **Vascularites associées à une maladie systémique** | **Vascularites associées ou secondaires à une maladie systémique. Le nom doit inclure celui de la maladie systémique comme, par exemple, une vascularite rhumatoïde ou une vascularite lupique.** |
| **Vascularites associées à une étiologie connue** | **Vascularites d'étiologie précise. Le nom doit inclure celui de l'association comme, par exemple, polyangéite microscopique à l'hydralazine, vascularite de l'hépatite B, vascularite cryoglobulinémique de l'hépatite C…** |

**Tableau III :** Définitions des vascularites adoptées par la Conférence internationale de consensus de Chapel Hill 2012 [1].

malgré la fréquence et l'importance diagnostique des vascularites cutanées. Les manifestations cutanées de la périartérite noueuse systémique touchent fréquemment les petits vaisseaux [2] alors que, selon la définition de la périartérite noueuse reprise par la classification de Chapel Hill, la périartérite noueuse est une artérite nécrosante des artères de moyen ou petit calibre, sans glomérulonéphrite ni vascularite des artérioles, capillaires ou veinules, ni présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA).

La périartérite noueuse cutanée, maladie chronique, fréquemment cutanéo-neurologique, touchant les artérioles cutanées, n'est pas évoquée. Toutes les vascularites avec dépôts vasculaires cutanés d'IgA ne correspondent pas à un purpura rhumatoïde (vascularite à IgA dans la nouvelle nomenclature). Toutes les vascularites urticariennes ne sont pas hypocomplémentémiques avec des anticorps anti-C1q [3]. Les vascularites à ANCA sont considérées dans cette classification comme pauci-immunes, sans dépôts d'immunoglobulines dans les vaisseaux, ce qui est vrai dans le rein mais pas dans la peau. Ainsi, des dépôts d'immunoglobulines et ou de complément ont été mis en évidence dans les vaisseaux de 24 à 71 % selon les séries des biopsies cutanées de malades ayant une granulomatose avec polyangéite. Dans une récente étude brésilienne portant sur 282 vascularites leucocytoclasiques [4], la présence de dépôts vasculaires d'IgG était significativement associée à l'âge et à la présence d'ANCA (OR [*Odds ratio*] : 28,53 ; p > 0,001).

| |
|---|
| **I. Vascularites de contact, alimentaires et d'effort** |
| **II. Vascularites médicamenteuses avec ou sans ANCA** |
| **III. Vascularites infectieuses**<br>● Bactériennes<br>– streptococcies (endocardite d'Osler)<br>– méningococcémies, gonococcémies…<br>● Virales<br>– hépatites virales, infection à EBV, CMV, HIV…<br>● Autres micro-organismes<br>– paludisme… |
| **IV. Vascularites individualisées comme entités définies**<br>● Maladie de Horton<br>● Maladie de Takayasu<br>● Périartérite noueuse systémique<br>● Périartérite noueuse cutanée<br>● Polyangéite microscopique<br>● Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (ou maladie de Churg et Strauss)<br>● Granulomatose avec polyangéite (ou maladie de Wegener)<br>● Vascularite à IgA ou purpura rhumatoïde<br>● Maladie de Kawasaki<br>● Vascularite hypocomplémentémique urticarienne (ou syndrome de Mac-Duffie) |
| **V. Vascularites des connectivites et autres affections**<br>● Lupus érythémateux disséminé<br>● Polyarthrite rhumatoïde<br>● Syndrome de Gougerot-Sjögren<br>● Dermatomyosite<br>● Polychondrite chronique atrophiante<br>● Entérocolites inflammatoires… |
| **VI. Vascularites des hémopathies et affections malignes**<br>● Myélodysplasies<br>● Leucémies à tricholeucocytes et autres<br>● Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens<br>● Myélome, maladie de Waldenström<br>● Cancers solides |
| **VII. Anomalies biochimiques**<br>● Cryoglobulinémie type II ou III<br>● Hypergammaglobulinémie<br>● Gammapathie monoclonale<br>● Déficit génétique en fractions du complément C2, C3, C4<br>● Déficit en alpha-1-antitrypsine |

**Tableau IV :** Causes des vascularites et classification pragmatique.

## La classification dermatologique

La classification dermatologique proposée (***tableau IV***) est pragmatique, adaptée au raisonnement dermatologique ; elle privilégie les causes tout en maintenant un groupe de vascularites représentant une entité anatomoclinique définie, généralement de cause inconnue. Elle est également critiquable sur différents points : un même agent étiologique peut donner des aspects cliniques différents, ainsi le virus de l'hépatite B peut-il être responsable de lésions urticariennes correspondant à une vascularite des petits vaisseaux dermiques au stade prodromique et de certaines périartérites noueuses systémiques susceptibles également de figurer dans les vascularites infectieuses. Au cours des vascularites associées aux hémopathies peuvent être impliqués des agents infectieux (leucémie à tricholeucocytes et tuberculose), des anomalies immunologiques (cryoglobulinémie, hypergammaglobulinémie…) et/ou des médicaments.

Le terme de vascularite d'hypersensibilité est un terme désuet utilisé par les rhumatologues pour désigner les vascularites médicamenteuses ou infectieuses. Les critères de classification de cette entité (***tableau V***), définis en 1990 par l'*American College of Rheumatology* (ACR) [5], ne peuvent être utilisés dans notre spécialité car ils sont insuffisam-

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

| |
|---|
| • Âge supérieur à 16 ans au début de la vascularite<br>• Prise médicamenteuse ayant possiblement un rôle déclenchant<br>• Purpura infiltré<br>• Éruption maculo-papuleuse<br>• Infiltrat à polynucléaires en position péri- ou extravasculaire |
| Chez un patient présentant une vascularite, la présence d'au moins 3 critères permet de le classer comme atteint d'une vascularite d'hypersensibilité. |

**Tableau V :** Critères de classification des vascularites d'hypersensibilité selon l'*American College of Rheumatology* (ACR).

ment discriminants. En effet, la majorité des vascularites de l'adulte, quelle que soit leur cause, répondent à ces critères. Les limites de cette classification ont été démontrées à partir d'une étude portant sur 766 malades atteints de vascularite cutanée [6].

## Conclusion

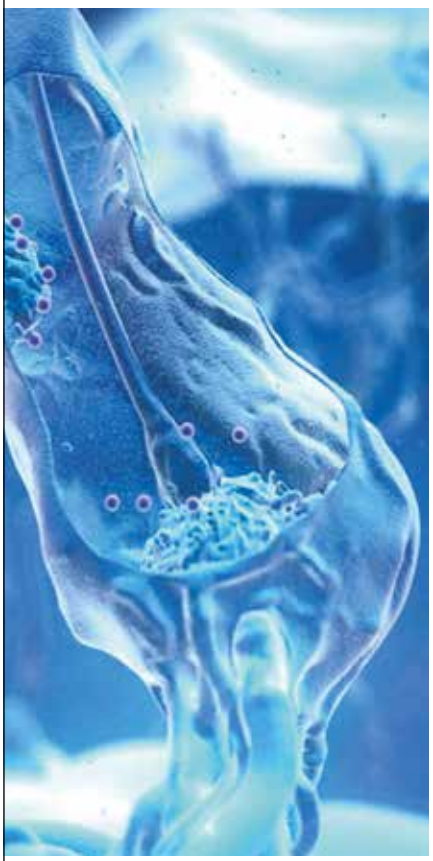
Il n'y a pas de classification dermatologique idéale des vascularites. L'important n'est pas de classer mais d'avoir une prise en charge correcte des vascularites cutanées avec l'élimination, dans un premier temps, des urgences infectieuses, la mise en évidence d'une éventuelle atteinte systémique et la recherche d'une cause.

### BIBLIOGRAPHIE


1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon BA *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1-11.
2. Kluger N, Pagnoux Ch, Guillevin L. French Vasculitis Study Group. Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Br J Dermatol*, 2008;159:615-620.
3. Loricera J, Calvo-Río V, Mata C *et al.* Urticarial vasculitis in northern Spain: clinical study of 21 cases. *Medicine* (Baltimore), 2014;93:53-60.
4. Takatu CM, Heringer AP, Aoki V *et al.* Clinicopathologic correlation of 282 leukocytoclastic vasculitis cases in a tertiary hospital: a focus on direct immunofluorescence findings at the blood vessel wall. *Immunol Res*, 2016 [*Epub ahead of print*]
5. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum*, 1990;33:1108-1113.
6. Ortiz-Sanjuán F, Blanco R, Loricera J *et al.* Reappraisal of the 1990 American College of Rheumatology criteria for the classification of cutaneous vasculitis: an analysis based on 766 patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2014;32(3 Suppl 82): S51-54.


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


PRIX CAPILLAIRE 2017



DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Cas cliniques en dermatologie du cheveu et du cuir chevelu

**Vous êtes Interne ou Chef de Clinique en dermatologie ?**

**Nous récompensons les 3 meilleurs cas par un prix de 1000 €**

Les 3 lauréats seront invités à les présenter lors de la 16e Journée Sabouraud organisée à Paris par le Dr Pascal Reygagne
Samedi 17 juin 2017

**Vous êtes intéressés ?**
Demandez le formulaire de participation par e-mail à :
prixcapillaireducray@pierre-fabre.com

Pierre Fabre

## Le dossier – Vascularites de l'adulte

# Conduite à tenir devant une vascularite cutanée

**RÉSUMÉ : Les vascularites cutanées sont de diagnostic facile pour un dermatologue. Elles se manifestent par un purpura infiltré, des lésions papuleuses plus ou moins urticariennes, des nodules, un livedo infiltré ou des nécroses généralement associées aux autres lésions dermatologiques.**
**Plus atypiques sont les lésions maculeuses ou les pustules. Le diagnostic est le plus souvent anatomopathologique ; il permet de préciser la taille des vaisseaux atteints et la nature de l'infiltrat. L'immunofluorescence directe d'une lésion récente a un intérêt étiologique. Les infections doivent être évoquées en priorité, notamment celles ayant des conséquences thérapeutiques. Le diagnostic de vascularite médicamenteuse, avec ou sans anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, est un diagnostic d'élimination.**

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

Les vascularites sont caractérisées par une atteinte inflammatoire et destructrice de la paroi des vaisseaux. Les manifestations cutanées peuvent être isolées ou s'intégrer dans une maladie systémique. Elles sont très polymorphes, et dépendent du type et de l'étendue des vaisseaux pathologiques ainsi que du stade évolutif lésionnel. Leur prise en charge dépend de l'extension de la vascularite, de sa cause et du profil évolutif de la maladie.

## Diagnostiquer la vascularite cutanée

Habituellement, cette étape est facile à mener sur la simple clinique. Toutefois, une confirmation histologique est souhaitable, la biopsie étant pratiquement systématique chez l'adulte, plus rarement réalisée chez l'enfant devant un tableau typique de vascularite à IgA.

Plusieurs types de lésions cutanées peuvent témoigner d'une vascularite. Souvent associés, ils donnent à l'ensemble un aspect polymorphe.

Les lésions purpuriques sont infiltrées, plus ou moins nécrotiques, localisées sur les zones déclives (***fig. 1***). Elles sont souvent associées à des lésions érythémateuses ou à des éléments érythémato-papuleux ou nécrotiques (***fig. 2***). En cas de vascularite chronique telle que celles observées au cours des cryoglo-

**Fig. 1 :** Purpura infiltré de la cheville.

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

**Fig. 2 :** Lésions maculeuses, purpuriques et nécrotiques sur une cuisse et une jambe.

**Fig. 3 :** Dermite ocre bilatérale et purpura des deux membres inférieurs secondaires à une vascularite chronique.

**Fig. 4 :** Lésions maculeuses de la face postérieure des cuisses d'une artérite maculeuse lymphocytaire.

bulinémies associées à une hépatite C, le purpura est parfois masqué par une dermite ocre, généralement bilatérale, non expliquée par l'insuffisance veineuse (***fig. 3***).

Des lésions maculeuses (***fig. 4***) orientent vers une artérite maculeuse lymphocytaire, entité plus récemment définie, caractérisée par la présence de lésions maculeuses de taille variable, souvent hyperpigmentées, parfois érythémateuses ou hypopigmentées, de topographie prédominante sur les membres.

Les lésions papuleuses peuvent prendre des aspects différents. Il s'agit parfois de lésions urticariennes (***fig. 5***) particulières en raison de leur caractère peu prurigineux et de leur fixité avec persistance dans une même zone plus de 24 heures. Ailleurs, il s'agit de lésions papuleuses rouge foncé pouvant prendre une disposition annulaire rappelant l'érythème polymorphe (***fig. 6***), fréquemment localisées sur le tronc, ne prédominant pas sur les zones déclives. Des lésions papuleuses sont également observées au cours de l'*Erythema elevatum diutinum* (EED). Cette rare vascularite, d'évolution chronique avec des poussées récidivantes, est caractérisée cliniquement par la présence de plaques, papules ou nodules rouge sombre, violacés ou jaunâtres, voire de lésions vésiculo-bulleuses, répartis de façon symétrique sur les faces d'extension des membres et les extrémités, respectant le tronc (***fig. 7***). Les fesses et la région du tendon d'Achille sont aussi des sièges de prédilection. L'*Erythema elevatum diutinum* est associé aux dysglobulinémies IgA et à la présence de p-ANCA (ANCA avec fluorescence périnucléaire) d'isotype IgA dont la cible reste indéterminée [1].

**Fig. 5 :** Papules urticariennes d'une vascularite leucocytoclasique.

**Fig. 6 :** Papules rouge sombre du tronc correspondant à une vascularite leucocytoclasique.

**Fig. 7 :** Papules violacées avec lésions nodulaires et bulleuses sur la face d'extension des articulations de la main, évocatrices d'*Erythema elevatum diutinum*.

**Fig. 8 :** Nodules d'une vascularite d'une artériole hypodermique sur la jambe.

**Fig. 9 :** Livedo ramifié et infiltré des deux membres inférieurs.

Les nodules dermiques (***fig. 8***) ou hypodermiques des vascularites sont de petite taille, à rechercher sur les trajets vasculaires des membres, parfois à peine visibles, toujours palpables. Ils peuvent évoluent vers la nécrose et l'ulcération.

Le livedo prédomine nettement sur les membres inférieurs (***fig. 9***), pouvant toucher également la face postérieure des membres supérieurs et la moitié inférieure du tronc. Il est typiquement infiltré et ramifié lors de la phase active de la vascularite. Il est soit isolé, soit associé à d'autres lésions, en particulier aux nodules dermiques et aux nécroses cutanées.

Les lésions nécrotiques sont rarement isolées, pouvant compliquer toutes les autres lésions vues précédemment. Elles sont parfois superficielles, à l'origine de décollements bulleux, parfois plus profondes, donnant des placards noirâtres bordés d'un liseré purpurique (***fig. 10***). L'évolution vers une ulcération est fréquente.

Enfin, une vascularite peut se manifester par des lésions pustuleuses non folliculaires, souvent entourées d'une aréole purpurique notamment dans la maladie de Behçet ou les entérocolites inflammatoires (***fig. 11***).

La définition des vascularites étant anatomique, le diagnostic repose sur les données de l'anatomopathologie précisant le type de vaisseau atteint et la nature de l'infiltrat. Ainsi seront éliminées les lésions cutanées liées à une fragilité capillaire, les maladies thrombosantes ou emboliques. Les lésions associent à des degrés divers un infiltrat et une nécrose de la paroi vasculaire. L'importance et la formule de l'infiltrat sont variables. Les polynucléaires neutrophiles plus ou moins altérés sont les principaux éléments observés dans les vascularites leucocytoclasiques (***fig. 12***), qui touchent davantage les capillaires et les veinules postcapillaires que les artérioles du derme profond ou de l'hypoderme.

**Fig. 10 :** Plaques de nécrose cutanée du pied et de la cheville liées à une vascularite.

**Fig. 11 :** Pustule non folliculaire secondaire à une vascularite.

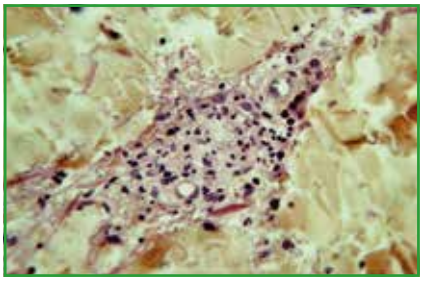


**Fig. 12 :** Vascularite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels du derme.

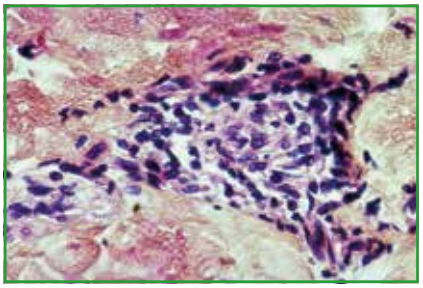


**Fig. 13 :** Vascularite lymphocytaire d'un vaisseau superficiel dermique.

Les vascularites leucocytoclasiques du derme superficiel sont observées dans toutes les vascularites cutanées isolées ou systémiques, n'orientant pas le diagnostic étiologique. Parfois, l'infiltrat est composé principalement de lymphocytes envahissant la paroi du vaisseau atteint (***fig. 13***). Ces véritables vascularites lymphocytaires sont à différencier des infiltrats lymphocytaires périvasculaires n'envahissant pas la paroi vasculaire, sans signification pathologique ou considérés comme satellites d'un autre processus, en particulier thrombotique. Les véritables vascularites lymphocytaires pourraient correspondre à un stade évolutif des vascularites leucocytoclasiques marquant le passage à un stade subaigu.

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

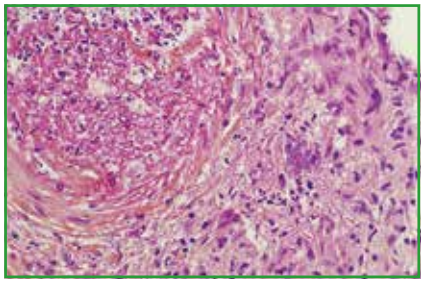


**Fig. 14 :** Vascularite granulomateuse d'une artériole dermique.

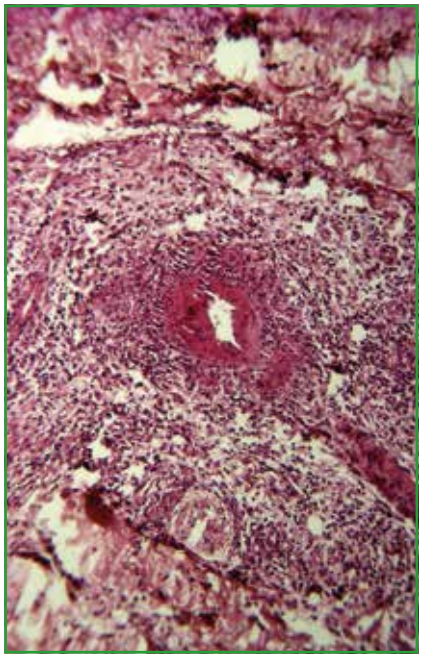


**Fig. 15 :** Vascularite nécrosante d'une artériole hypodermique.

La prédominance de macrophages, avec ou sans cellules géantes, caractérise les vascularites granulomateuses (***fig. 14***). Le granulome peut se situer dans la paroi des vaisseaux ou à distance, la présence de lésions granulomateuses orientant vers le diagnostic de granulomatose avec polyangéite (GPA) ou de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) sans en être spécifique. Les vascularites nécrosantes sont surtout observées sur les artérioles de moyen calibre du derme profond et de l'hypoderme. Cependant, il n'est pas rare d'observer un aspect de nécrose fibrinoïde également dans les vaisseaux de faible calibre au cours des vascularites leucocytoclasiques. Les vascularites nécrosantes des artérioles de moyen calibre sont évocatrices de périartérite noueuse tout en n'étant pas spécifiques (***fig. 15***). En effet, des aspects de vascularite nécrosante des artérioles cutanées peuvent être observés dans les vascularites médicamenteuses, infectieuses et dans diverses vascularites systémiques telles que la GPA, la GEPA, la maladie de Takayasu ou la polyarthrite rhumatoïde.

L'artérite maculeuse est caractérisée par un infiltrat lymphocytaire d'une artériole de moyen calibre sans polynucléaires neutrophiles, un anneau hyalinisé de fibrine intraluminale et l'absence de rupture de la lame élastique interne.

Diverses conséquences de l'atteinte inflammatoire peuvent être observées telles qu'une thrombose secondaire à l'atteinte des cellules endothéliales et à l'inflammation. Ces vascularites thrombosantes sont difficiles à différencier des processus initialement thrombotiques provoquant une nécrose colonisée secondairement par les cellules inflammatoires. L'intensité de la nécrose cutanée témoigne de l'extension de l'obstruction vasculaire. La disparition des cellules inflammatoires peut laisser place à une sclérose mutilante angiocentrique, parfois sténosante. Une xanthomisation des lésions est possible, notamment en présence de lésions granulomateuses ou au cours de l'*Erythema elevatum diutinum*.

L'étude en immunofluorescence directe d'une biopsie cutanée en peau lésée est d'un apport limité pour le diagnostic positif de vascularite cutanée. En effet, la mise en évidence des dépôts vasculaires d'immunoglobulines et de complément dépend de la cause et de l'âge de la lésion. Leur absence ne peut en aucun cas éliminer le diagnostic de vascularite. À l'inverse, leur présence isolée sans lésion histologique de vascularite n'a pas de valeur diagnostique ; ces dépôts peuvent également être présents au cours des thromboses sans vascularite. L'immunofluorescence cutanée directe a, en revanche, un intérêt étiologique indiscutable à condition de prélever une lésion de moins de 24 heures. Cependant, aucun profil de résultat d'immunofluorescence directe n'est spécifique d'une maladie ou exclusive d'une autre. Après 72 heures, généralement les immunoglobulines ne sont plus détectées, seul le C3 persiste.

## Conduite à tenir

Le clinicien doit apprécier l'extension de la vascularite et rechercher une cause. L'interrogatoire et l'examen clinique sont d'une importance primordiale pour apprécier l'extension de la vascularite. En effet, ils permettent de suspecter ou de mettre en évidence une altération de l'état général, une atteinte articulaire (plus souvent à type d'arthralgies que d'arthrites), une hypertension artérielle, une atteinte digestive (douleurs abdominales, troubles du transit, hémorragies), une atteinte musculaire (myalgies, œdèmes segmentaires, plus rarement déficit), une atteinte du système nerveux central ou périphérique, une atteinte ORL (sinusite, chute de l'audition), une atteinte oculaire ou urogénitale.

La recherche d'une atteinte rénale, cardiaque ou pulmonaire oblige à pratiquer systématiquement un certain nombre d'examens complémentaires : sédiment urinaire, dosage de la protéinurie/créatininurie sur échantillon, créatinine, radiographie pulmonaire face et profil, électrocardiogramme complété éventuellement par une échographie cardiaque. Un Hemoccult est souvent préconisé pour rechercher une atteinte digestive occulte [2]. Il est important de répéter les examens urinaires (bandelette urinaire, protéinurie/créatininurie) au rythme de 1 fois par semaine à 1 fois par mois pendant un minimum de 3 mois, voire pendant toute une année.

Le bilan étiologique doit s'acharner à rechercher une cause. En l'absence de

toute symptomatologie clinique orientant vers une cause, un certain nombre d'examens complémentaires seront demandés systématiquement : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, transaminases, cryoglobulinémie, anticorps antinoyaux, facteur rhumatoïde, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, dosage du complément total et de ses fractions, immunoélectrophorèse des protéines sériques, sérologies virales (hépatite B et C), anticorps antistreptococciques. Selon le contexte clinique, ce bilan sera complété par une sérologie VIH, des hémocultures, une échographie cardiaque ou une ponction lombaire.

Les autres sérologies virales (EBV, parvovirus B19, CMV…), pour certaines systématiques, nous paraissent facultatives en raison de l'absence de conséquences thérapeutiques à l'exception de certains cas particuliers (grossesse, collectivités, immunodépression). En l'absence de cause évidente, un panorex dentaire et un scanner des sinus aideront à rechercher une infection focale.

Malgré ce bilan, plus de la moitié des vascularites vues en dermatologie restent de cause inconnue. En l'absence de cause identifiée, le traitement est symptomatique et comporte une contention évitant le repos au lit. La colchicine est prescrite en première intention à la dose de 1 à 2 mg/j, puis en cas d'échec la Disulone à la dose de 50 à 150 mg/j (toujours associée à la Speciafoldine 1cp/j) avec les contrôles usuels (numération, méthémoglobinémie). Une corticothérapie générale n'est justifiée que devant une nécrose extensive.

## Éléments cliniques d'orientation étiologique

### 1. Contexte particulier

**>>>** L'apparition de lésions urticariennes et purpuriques de vascularite des jambes après un effort sportif en saison chaude doit faire évoquer d'emblée une vascularite des golfeurs dont le diagnostic est clinique, ne justifiant aucun examen complémentaire car elle est toujours limitée à la peau, sans atteinte systémique, et d'évolution spontanément résolutive en 3-5 jours. Cette entité a été décrite initialement par Ramelet, en 2004, chez des femmes en période chaude estivale après un sport intensif en montagne [3]. Elle a été reprise secondairement dans les pays anglo-saxons sous le terme de vascularite des golfeurs [4]. Bien que prédominant nettement chez la femme, les deux sexes peuvent être touchés. Le contexte clinique permet d'en faire aisément le diagnostic et de ne pas prescrire d'examens inutiles dans ce contexte très particulier.

**>>>** De même, les rares vascularites de contact sont généralement uniquement cutanées et de diagnostic évident du fait de la topographie initiale ou prédominante des lésions sur la zone de contact. Elles peuvent faire suite à l'application de produits chimiques (insecticides, dérivés du pétrole), végétaux ou animaux. Ailleurs, elles sont secondaires aux applications de topiques médicamenteux. Des vascularites de contact à l'Hexomédine, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens ou aux antalgiques ont ainsi été décrites. Elles apparaissent 1 à 8 jours après les applications, et se traduisent par des lésions purpuriques ou urticariennes, parfois associées à des lésions eczématiformes.

Les biopsies précoces ont mis en évidence une vascularite lymphocytaire et/ou leucocytoclasique des vaisseaux dermiques superficiels, parfois associée à une spongiose épidermique. Les tests épicutanés avec le produit en cause reproduisent la lésion initiale alors que ceux avec le produit actif dans sa forme orale sont inconstamment positifs. Le risque de réintroduction du produit en cause par voie orale en fonction des résultats de ces tests épicutanés n'a pas été évalué sur de grandes séries. Les vascularites sur tatouages, dont l'étiologie n'est pas univoque, sont quant à elles à part : hypersensibilité à l'encre utilisée, infection inoculée lors de l'acte ou simple phénomène de Koebner [5].

**>>>** La présence d'un contexte infectieux oriente d'emblée l'enquête étiologique car toutes les infections – qu'elles soient bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires – sont susceptibles d'être associées à une vascularite qui peut être cutanée isolée ou systémique. Le diagnostic est généralement facile au cours des infections aiguës, notamment septicémiques. La vascularite est alors souvent associée à des phénomènes thrombotiques et/ou à des emboles septiques. Le *Purpura fulminans* est la forme la plus grave associant, à des degrés divers, un syndrome infectieux, un état de choc, des troubles de la conscience et un purpura nécrotique extensif. La priorité absolue est au traitement du choc.

Parallèlement, des prélèvements bactériologiques sont pratiqués, comportant une ponction lombaire, des hémocultures répétées, des prélèvements pharyngés et un ECBU. Le germe en cause est en général le méningocoque mais aussi l'*Hæmophilus*, plus rarement le streptocoque, le pneumocoque ou le staphylocoque. L'antibiothérapie est prescrite d'emblée, sitôt les prélèvements bactériologiques faits, sans attendre leurs résultats, faisant appel aux céphalosporines. Ce tableau, rare chez l'adulte, est de pronostic réservé. Parfois, le tableau est moins sévère. En tout état de cause, un purpura fébrile impose de pratiquer systématiquement une ponction lombaire et des hémocultures.

À l'inverse, la découverte, lors d'un examen clinique soigneux, de lésions purpuriques devant un syndrome méningé oriente vers une étiologie infectieuse, en particulier méningococcique. Le diagnostic est plus difficile lorsque l'infection est subaiguë ou chronique, peu fébrile. Il est alors fondamental de rechercher soigneusement les infections graves et curables comme les endocardites, les méningococcémies chroniques. La pra-

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

tique systématique de radiographies des sinus et d'un panorex dentaire à la recherche de foyers infectieux, notamment streptococciques, est de faible rentabilité. Il en est de même du dosage des anticorps antistreptococciques.

Parmi les viroses, celles justifiant un traitement seront recherchées en priorité, telles que l'infection VIH, les hépatites virales au virus de l'hépatite B ou C. Les mycoses chroniques et les parasitoses peuvent également se compliquer de vascularites cutanées ou cutanéo-systémiques. Le rôle des infections dans le déclenchement des vascularites systémiques considérées comme des entités anatomocliniques est étayé depuis de nombreuses années, par exemple au cours de la GPA où le portage nasal de staphylocoques dorés est associé à un risque accru de récidives. La possibilité d'induction d'ANCA par des infections chroniques a été soulignée par plusieurs auteurs [6]. Les ANCA d'origine infectieuse seraient plus souvent associés à des anticorps antiphospholipides.

### 2. Quand incriminer une origine médicamenteuse ?

Le diagnostic de vascularite médicamenteuse est un diagnostic d'élimination qui doit cependant être envisagé rapidement du fait de la nécessité d'arrêter au plus tôt les médicaments suspects. Ces vascularites apparaissent dans des délais variables après le début de la prise médicamenteuse (quelques heures à plusieurs années). Elles n'ont aucune particularité clinique et touchent les vaisseaux de petit et moyen calibre. Les formes cutanées sont les plus fréquentes avec des lésions purpuriques, urticariennes ou nécrotiques, plus rarement nodulaires. Tous les éléments sont théoriquement d'âge similaire. Dans les formes systémiques, il existe souvent une atteinte articulaire et rénale (similaire à celle de la polyangéite microscopique). L'atteinte du système nerveux, de la sphère ORL et du poumon est plus rare.

- Anti-TNF
- Antithyroïdiens : propylthiouracile, méthimazole
- Cocaïne/lévamisole
- Hydralazine
- Minocycline
- Rituximab
- Montélukast
- Statines
- Sulfasalazine
- Ciprofloxacine
- Céfaclor
- D-pénicillamine
- Tocilizumab
- Abatacept
- Phénytoïne
- Clozapine
- Allopurinol

**Tableau I :** Principaux médicaments impliqués dans les vascularites médicamenteuses avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (d'après [16]).

Histologiquement, certains auteurs insistent sur la fréquence de l'infiltrat lymphocytaire, parfois associé à des éosinophiles, alors que d'autres ne signalent pas de particularités histologiques aux vascularites induites par les médicaments. L'éosinophilie sanguine est plus fréquemment observée dans les formes systémiques (79 %) que dans les formes cutanées isolées (22 %). La présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) ne doit pas remettre en cause l'origine médicamenteuse de la vascularite, les principaux médicaments inducteurs de vascularites avec ANCA étant rapportés dans le ***tableau I***. Ces anticorps sont alors plus souvent de type myéloperoxidase que protéinase 3. Ils sont fréquemment associés à la présence d'anticorps antinucléaires, anti-histones, anticardiolipine d'isotype IgM et de C4 bas [7, 8].

Les vascularites médicamenteuses peuvent être provoquées par une large variété de médicaments, avec généralement une prévalence très faible chez les sujets traités, aussi sont-elles de diagnostic difficile. Les tests cutanés médicamenteux ou les autres tests immunologiques *in vitro* n'ont pas d'intérêt pour déterminer la responsabilité du médicament. Leur prévalence varie d'une série à l'autre en fonction du caractère plus ou moins rigoureux des critères retenus pour les diagnostiquer. Il est, en effet, souvent difficile de distinguer la responsabilité des médicaments de celle de la maladie infectieuse ou auto-immune pour laquelle ils ont été prescrits. Les vascularites médicamenteuses disparaissent théoriquement après le seul arrêt du médicament. Cependant, la gravité de l'atteinte cutanée ou des atteintes systémiques peut obliger à traiter les malades sans attendre la régression à l'arrêt du médicament, avec des temps de traitement généralement plus courts que dans les vascularites systémiques.

### 3. Lésions cutanées associées

Certaines lésions cutanées associées à la vascularite sont évocatrices de vascularites individualisées comme entités définies ou d'une maladie associée.

>>> Ainsi, un *Pyoderma gangrenosum* (***fig. 16***) orientera vers une maladie inflammatoire du tube digestif, une maladie de Takayasu, une granulomatose avec polyangéite, une maladie de Behçet ou une polychondrite atrophiante.

>>> Des nodules céphaliques pouvant correspondre à un granulome de Churg et Strauss (***fig. 17***), comme l'asthme, seront plutôt évocateurs d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

**Fig. 16 :** Ulcération à type de *Pyoderma gangrenosum* au cours d'une polychondrite atrophiante.

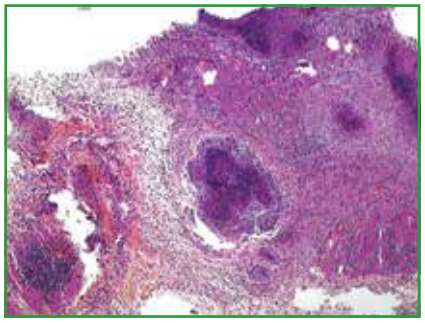


**Fig. 17 :** Aspect histologique d'un granulome extravasculaire de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

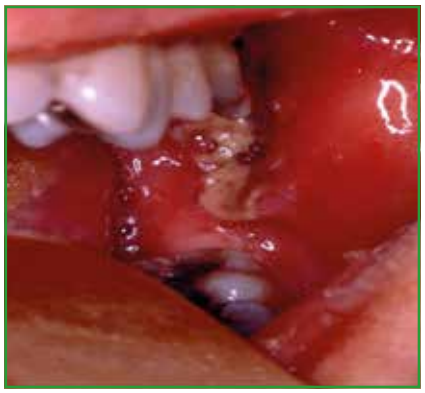


**Fig. 18 :** Ulcération jugale au cours de la granulomatose avec polyangéite.

**Fig. 19 :** Hyperplasie gingivale framboisée évocatrice de la granulomatose avec polyangéite.

>>> Des ulcérations buccales (***fig. 18***) et une hyperplasie gingivale (***fig. 19***) sont suggestives de granulomatose avec polyangéite.

## Les périartérites noueuses

La périartérite noueuse (PAN) est tantôt une maladie aiguë systémique engageant le pronostic vital immédiat, tantôt une maladie chronique principalement cutanée avec cependant la possibilité d'une atteinte neurologique sensitive. Les formes de passage entre ces deux formes sont exceptionnelles.

Bien que les causes des PAN restent dans leur très large majorité des cas inconnus, la recherche d'une infection par les virus de l'hépatite B ou C, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le parvovirus B19 est systématiquement réalisée car susceptible de conduire à une thérapeutique appropriée. La fréquence des PAN liées au VHB a décliné puisque moins de 10 nouveaux cas par an sont diagnostiqués en France.

### 1. PAN systémique

Au cours de la PAN systémique, une altération de l'état général est fréquente, parfois inaugurale avec amaigrissement et fièvre. À ce stade, la biopsie musculaire peut conduire au diagnostic. Sa rentabilité est meilleure que celle d'une angiographie à la recherche des micro-anévrismes. Les atteintes extracutanées sont essentiellement musculaires, neurologiques, digestives, rénales, cardiaques, urologiques (orchite).

Des manifestations cutanées sont présentes dans 28 à 60 % des cas [9], les lésions les plus courantes étant le purpura palpable (19 %), le livedo (17 %) et les nodules (15 %). L'immunofluorescence cutanée directe est très inconstamment positive avec des dépôts de C3 ou d'immunoglobulines dans les vaisseaux. Le choix du traitement dépend de la présence ou non d'une infection virale associée et de la sévérité de la maladie ; il est généralement décidé en collaboration avec les internistes.

### 2. PAN cutanée

La PAN cutanée, à l'opposé de la PAN systémique, est une maladie chronique dermatologique caractérisée par une atteinte des artérioles du derme profond et/ou de l'hypoderme. Aussi n'est-il pas surprenant qu'elle se manifeste surtout par des nodules (80 %), un livedo ramifié infiltré (56 %) et des ulcérations (51 %). Il existe parfois des arthralgies et des myalgies et, dans environ un tiers des observations, une neuropathie périphérique de type sensitif, très douloureuse, siégeant dans le même territoire que les manifestations cutanées.

L'évolution, le plus souvent bénigne, se prolonge sur des années, émaillée de rechutes parfois favorisées par des épisodes infectieux, en particulier streptococciques chez l'enfant.

Le traitement est non codifié, adapté en fonction de la gravité de la maladie, en tenant compte de son évolution. Une contention est indispensable comme dans toutes les vascularites cutanées. De la colchicine et/ou de la Disulone sont les traitements prescrits en première intention. L'intensité des douleurs secondaires à la neuropathie sensitive conduit souvent à être plus agressifs avec prescription d'une corticothérapie générale prolongée, éventuellement associée à des immunosuppresseurs en cas de corticodépendance (rituximab, cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil). Dans la large majorité des séries de la littérature, il n'y a pas d'évolution vers une forme systémique [10]. Les rechutes sont, en revanche, fréquentes.

Les rapports entre la PAN cutanée et l'artérite maculeuse lymphocytaire sont incertains. En effet, dans cette dernière entité ont été rarement décrites des ulcérations cutanées et une neuropathie périphérique. Elle pourrait correspondre à une phase évolutive tardive lymphocytaire de la PAN faisant discuter l'existence d'un spectre continu entre la PAN cutanée et l'artérite maculeuse lymphocytaire [10].

Un tableau de PAN cutanée a été décrit dans les déficits congénitaux en adénosine désaminase 2 (ADA2), parfois de

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

révélation tardive à l'âge adulte, sans antécédent familial connu. Les ulcérations, nodules et livedo sont alors associés à des infections bactériennes ou virales récidivantes. Dans les formes systémiques sont également observés des nécroses digitales, de la fièvre, des arthralgies, des myalgies, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, une neuropathie périphérique et une hépatosplénomégalie avec hypertension portale. Il existe un déficit immunitaire B avec des taux bas d'immunoglobulines IgA et IgM. Les dosages plasmatiques d'ADA2 sont bas. Le gène *CECR1* est le siège de mutations homozygotes ou de doubles mutations hétérozygotes [11]. Le traitement n'est pas codifié.

## Manifestations cutanées des vascularites à ANCA

**>>> Au cours de la polyangéite microscopique (MPA),** des manifestations cutanées sont observées dans 25 à 60 % des cas [9], surtout de type purpurique avec possibilité de nodules, de livedo… Une vascularite leucocytoclasique des vaisseaux superficiels du derme est l'aspect histologique habituel. Parfois cependant, les vaisseaux plus profonds sont atteints, en particulier les artérioles avec un aspect de vascularite nécrosante, évocatrice de PAN. L'immunofluorescence directe est habituellement négative, toutefois sa positivité avec des dépôts vasculaires de complément et/ou d'immunoglobulines a été rapportée, ne devant pas faire exclure le diagnostic.

Les localisations extracutanées sont essentiellement rénales (glomérulonéphrite extracapillaire rapidement progressive) et pulmonaires (hémorragies intra-alvéolaires) avec possibilité de myalgies, d'atteintes intestinales, de neuropathies…

Des ANCA sont mis en évidence dans 75 % des cas, de fluorescence surtout périnucléaire et de type MPO en ELISA, bien que des anti-PR3 (fluorescence cytoplasmique) puissent plus rarement être détectés. Leur intérêt diagnostique est moins élevé que les c-ANCA anti-PR3 au cours de la granulomatose avec polyangéite. En effet, des p-ANCA peuvent être mis en évidence dans une grande variété de maladies inflammatoires et ne sont spécifiques ni de la vascularite, ni de la glomérulonéphrite. Le traitement des vascularites à ANCA comprend un traitement d'induction pour contrôler l'inflammation et préserver la fonction des organes atteints, suivi d'un traitement d'entretien de 18 à 24 mois pour éviter les récidives. Il doit être décidé en concertation avec les autres disciplines impliquées dans cette maladie.

**>>> La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA),** ou ancien syndrome de Churg et Strauss, est caractérisée par la présence d'un asthme et d'une éosinophilie. La maladie évolue typiquement en trois phases :
– la phase initiale, caractérisée par un asthme et différentes manifestations allergiques ;
– la 2e phase avec une éosinophilie et un infiltrat pulmonaire ;
– la 3e phase avec différentes manifestations systémiques [12].

L'atteinte cutanée, présente dans 40 à 70 % des cas selon les séries, révélatrice dans 25 % des cas, comporte surtout des lésions purpuriques (22 %), des lésions urticariennes (9,9 %) et des nodules (9,7 %) dont la localisation céphalique est la plus évocatrice mais non la plus fréquente. Sur les 85 biopsies cutanées pratiquées par le Groupe Français d'Étude des Vascularites, 50 correspondaient à une vascularite leucocytoclasique non spécifique ; un infiltrat éosinophilique n'était présent que dans 27 biopsies et un granulome que dans 8 cas [12].

Deux formes cliniques de GEPA ont été individualisées en fonction de la positivité des ANCA, présents dans 35 à 38 % des cas avec une fluorescence périnucléaire et une spécificité anti-myéloperoxydasique dans les 3/4 des cas. Les malades dépourvus d'ANCA ont plus volontiers des manifestations liées à l'infiltration éosinophilique : lésions urticariennes, atteinte cardiaque (myocardiopathie ou péricardite éosinophilique) ou une atteinte pulmonaire non hémorragique (infiltrats, pleurésie éosinophilique). Un rôle pathogène des éosinophiles a été envisagé par le bais de la libération de protéines cationiques comme au cours du syndrome hyperéosinophilique. Les malades avec des ANCA ont plus volontiers des manifestations directement liées à la vascularite : glomérulonéphrite, hémorragie alvéolaire, purpura. Entre ces deux formes existe un *continuum* avec de nombreuses formes intermédiaires, avec ou sans ANCA. Il est souhaitable d'inclure les malades dans les protocoles thérapeutiques en cours concernant cette maladie.

**>>> La granulomatose avec polyangéite (GPA),** ancienne granulomatose de Wegener, est une vascularite nécrosante rare (3/100 000), associant théoriquement une inflammation de la paroi vasculaire et une granulomatose, péri- et extravasculaire. Les formes généralisées sont caractérisées par l'association de manifestations ORL, une atteinte pulmonaire et une atteinte rénale. D'autres manifestations systémiques de vascularite peuvent également être présentes. Les formes limitées/localisées sont principalement respiratoires (ORL et/ou pulmonaires sans hémorragie alvéolaire), sans atteinte rénale, mais parfois aussi cutanées et/ou ORL, sans altération de l'état général et n'engagent pas le pronostic vital (30 % des cas de GPA environ).

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes (12-67 %), parfois révélatrices (8-13 %) [13]. Le purpura palpable des extrémités est la lésion la plus fréquente. Des ulcérations orales sont notées dans 10 à 50 % des cas. Contrairement aux aphtes, elles

sont persistantes et non récidivantes (***fig. 18***). Leur nombre et leurs localisations sont variables (joues, langue, plancher, lèvres, palais, amygdales…). Les ulcérations génitales sont exceptionnelles. L'examen anatomopathologique des ulcérations muqueuses est le plus souvent non spécifique, montrant une inflammation aiguë ou chronique, parfois des granulomes extravasculaires.

Les lésions papulo-nécrotiques sont localisées préférentiellement sur les faces d'extension des membres, proches des articulations, parfois sur le cuir chevelu ou le visage. Présentes dans 10 % des GPA, elles diffèrent des nodules rhumatoïdes du fait de leur mobilité dans le derme et d'une évolution vers l'ulcération. Elles correspondent à une vascularite leucocytoclasique ou granulomateuse des petits vaisseaux ou à un granulome extravasculaire. Les nodules des membres inférieurs sont relativement fréquents. Leur traduction histologique n'est pas univoque : vascularite nécrosante d'une artériole profonde, vascularite granulomateuse, granulome extravasculaire ou hypodermite non spécifique.

Les ulcérations cutanées, parfois extensives et douloureuses, peuvent faire évoquer un *Pyoderma gangrenosum*. La gingivite hyperplasique paraît pathognomonique de la GPA. Les lésions débutent au niveau des papilles interdentaires, puis s'étendent à l'ensemble de la gencive qui est hyperplasique, rouge violacé, parsemée de petites taches purpuriques, friable au contact, donnant un aspect de gingivite "framboisée" (***fig. 19***). Histologiquement, il existe une inflammation chronique avec des histiocytes et des éosinophiles, et très inconstamment un granulome avec des cellules géantes. Un xanthelasma d'apparition brutale, étendu, témoigne généralement d'une infiltration granulomateuse périorbitaire sous-jacente d'évolution chronique ; il est sans rapport avec les anomalies lipidiques. L'étude en immunofluorescence directe des lésions correspondant à une vascularite peut détecter la présence de C3 mais aussi d'IgM, d'IgG et/ou d'IgA dans les vaisseaux (24-71 %) contrastant avec la négativité de l'immunofluorescence rénale.

Les lésions cutanées ont une signification pronostique péjorative, associée à une plus grande fréquence d'atteinte rénale et neurologique [14]. Une corrélation a également été mise en évidence entre les résultats histologiques cutanés, la dissémination et l'évolutivité de la maladie. Les malades avec une vascularite leucocytoclasique cutanée ont des formes plus disséminées – notamment avec atteinte rénale, musculaire et articulaire – et plus évolutives, alors que les malades avec granulome ou sans lésion cutanée ont moins d'atteinte viscérale et sont moins évolutifs [15]. La présence d'ANCA de type cytoplasmique diffus est retrouvée dans plus de 80 % des formes diffuses et dans environ 50 % des formes localisées. Il s'agit d'anticorps dirigés contre la protéinase 3, très spécifiques et de grande valeur diagnostique, parfois pronostique car pouvant précéder une éventuelle récidive.

Non traitée, la GPA est constamment mortelle. Sous traitement, une rémission est obtenue dans plus de 80 % des cas. Les rechutes, souvent itératives, sont fréquentes dans plus de 50 % des cas, d'où une prévalence plus élevée des complications des traitements immunosuppresseurs par rapport aux autres vascularites systémiques. Le traitement comporte une phase d'attaque visant à obtenir une rémission clinique et une phase d'entretien permettant de prévenir les récidives. Dans cette maladie également, il est souhaitable d'inclure les malades dans les protocoles en cours.

## Conclusion

Les vascularites cutanées sont des maladies fréquentes, le plus souvent isolées, parfois systémiques, dont la cause n'est que très inconstamment retrouvée. En dehors de rares cas, un bilan d'extension est indispensable, notamment rénal, l'atteinte rénale étant souvent asymptomatique. Les infections justifiant un traitement doivent être recherchées prioritairement comme causes déclenchantes. Lorsque la vascularite cutanée s'intègre dans une entité connue de vascularite systémique, les lésions cutanées ont une valeur limitée pour l'identifica-

| Vascularite systémique | Lésions dermatologiques | |
|---|---|---|
| | les plus fréquentes | les plus typiques |
| Vascularite à IgA | Purpura<br>Urticaire | Purpura<br>Urticaire |
| Cryoglobulinémie essentielle | Purpura | Dermite ocre<br>Purpura |
| Périartérite noueuse | Purpura | Nodules<br>Livedo |
| Polyangéite microscopique | Purpura<br>Livedo<br>Nodules | Purpura |
| Granulomatose éosinophilique avec polyangéite | Purpura | Granulome nécrosant extravasculaire |
| Granulomatose avec polyangéite | Purpura | Ulcérations orales<br>Papules nécrotiques<br>Hyperplasie gingivale |

**Tableau II :** Manifestations dermatologiques fréquentes et typiques des vascularites systémiques.

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

tion de cette entité. En effet, les lésions cutanées les plus fréquentes ne sont pas toujours les plus typiques (***tableau II***). En revanche, elles sont d'une grande valeur pour le diagnostic de vascularite. Le traitement doit toujours être adapté à la gravité de la vascularite, d'où l'importance d'un diagnostic précis avec évaluation régulière du pronostic.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Ayoub N, Charuel JL, Diemert MC *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies of IgA class in neutrophilic dermatoses with emphasis on erythema elevatum diutinum. *Arch Dermatol*, 2004;140:931-936.
2. Micheletti RG, Werth VP. Small vessel vasculitis of the skin. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015;41:21-32.
3. Ramelet AA. Exercise-induced purpura. *Dermatology*, 2004;208:293-296.
4. Kelly RI, Opie J, Nixon R. Golfer's vasculitis. *Australas J Dermatol*, 2005;46:11-14.
5. Kluger N. Tattoo-induced vasculitis: is it really the ink? *Am J Emerg Med*, 2011;29:347.
6. Kallenberg CG, Tadema H. Vasculitis and infections: contribution to the issue of autoimmunity reviews devoted to "autoimmunity and infection". *Autoimmun Rev*, 2008;8:29-32.
7. Bonaci-Nikolic B, Nikolic MM, Andrejevic S *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated autoimmune diseases induced by antithyroid drugs: comparison with idiopathic ANCA vasculitides. *Arthritis Res Ther,* 2005;7:R1072-1081.
8. Wiik A. Clinical and laboratory characteristics of drug-induced vasculitic syndromes. *Arthritis Res Ther*, 2005;7:191-192.
9. Kluger N, Pagnoux C, Guillevin L *et al.* Comparison of cutaneous manifestations in systemic polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Br J Dermatol*, 2008;159:615-620.
10. Buffiere-Mogado A, Battistella M, Vignon-Pennamen MD *et al.* Relationship between cutaneous polyarteritis nodosa (cPAN) and macular lymphocytic arteritis (MLA): Blinded histologic assessment of 35 cPAN cases. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:1013-1020.
11. Gonzalez Santiago TM, Zavialov A, Saarela J *et al.* Dermatologic Features of ADA2 Deficiency in Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1230-1234.
12. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*, 2013;65:270-281.
13. Francès C, Du LT, Piette JC *et al.* Wegener's granulomatosis. Dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. *Arch Dermatol*, 1994;130:861-867.
14. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA *et al.* Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*, 1994;31:605-612.
15. Barksdale SK, Hallahan CW, Kerr GS *et al.* Cutaneous pathology in Wegener's granulomatosis. A clinicopathologic study of 75 biopsies in 46 patients. *Am J Surg Pathol*, 1995;19:161-172.
16. Grau RG. Drug-Induced Vasculitis: New Insights and a Changing Lineup of Suspects. *Curr Rheumatol Rep*, 2015; 17:71.


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


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 :

## Le dossier – Vascularites de l'adulte

# Aspects cliniques et thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques

**RÉSUMÉ : Les vascularites cryoglobulinémiques se manifestent par des signes généraux, des lésions cutanées à type de purpura (voire d'ulcères ou de nécroses distales), des arthralgies, des neuropathies périphériques, des glomérulonéphrites membrano-prolifératives et, plus rarement, des atteintes cardiaques ou digestives. Les cryoglobulines de type I sont le plus souvent liées à une hémopathie (myélome, lymphome B) ou à une MGUS (gammapathie monoclonale de signification indéterminée). Les cryoglobulines mixtes (types II et III) sont le plus souvent associées à une hépatite C (> 90 % des cas), moins fréquemment à des maladies auto-immunes (lupus, syndrome de Gougerot-Sjögren) ou à une hémopathie lymphoïde B.**

**Le traitement des vascularites cryoglobulinémiques dépend de l'étiologie sous-jacente (virus de l'hépatite C, myélome, lymphome, connectivite…), du type de cryoglobulinémie (type I *versus* types II et III) et de la sévérité des symptômes. Dans les cryoglobulinémies mixtes, le traitement d'éradication du virus de l'hépatite C (VHC) doit toujours se discuter. Le rituximab est l'agent immunomodulateur le plus efficace et doit être réservé aux formes sévères.**

**Dans les cryoglobulinémies de type I, le traitement sera celui de la maladie hématologique sous-jacente. Les traitements comprenant en particulier le bortézomib, le thalidomide, le lénalidomide ou un agent alkylant semblent intéressants dans le cadre des MGUS et sont à discuter en fonction de la sévérité de la vascularite. Les plasmaphérèses sont un traitement d'appoint intéressant dans les vascularites cryoglobulinémiques sévères et/ou réfractaires.**

**D. SAADOUN**
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Département de Médecine interne et d'Immunologie clinique, Centre de référence des maladies auto-immunes et systémiques rares, DHU i2B, Inflammation, Immunopathologie, Biothérapie, RHU iMAP, Université Pierre et Marie Curie, Inserm U959, PARIS.

## Les cryoglobulinémies : introduction et définition

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence persistante dans le sérum d'immunoglobulines (Ig) anormales qui ont la propriété de précipiter au froid et de se solubiliser à nouveau lors du réchauffement. Cette définition permet de distinguer les cryoglobulinémies des autres cryoprotéines : les cryofibrinogènes (CF) et les agglutinines froides.

Depuis 1974, la classification de Brouet *et al.* [1] est la plus utilisée et repose sur une analyse immunochimique des cryoglobulinémies permettant de définir trois types :

**– les cryoglobulinémies de type I** composées d'une immunoglobuline monoclonale unique, le plus souvent de type IgM ou IgG ;

**– les cryoglobulinémies de type II** composées d'immunoglobulines polyclonales associées à un ou plusieurs constituants monoclonaux. Le plus souvent, l'Ig monoclonale est une IgM associée à des IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte monoclonale). Isolée séparément, aucune de ces Ig ne précipite au froid. L'IgM monoclonale a une activité facteur rhumatoïde et se lie à la fraction Fc des IgG. Ces nombreuses interactions chimiques confèrent une grande stabilité au complexe IgG-IgM. Ce complexe forme un complexe immun, l'IgM étant fixée au fragment Fc des IgG

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

polyclonales, elles-mêmes liées à un antigène (par exemple, génome viral de l'hépatite C) ;
**– les cryoglobulinémies de type III** sont composées uniquement d'immunoglobulines polyclonales et peuvent être constituées d'une association d'IgM et d'IgG polyclonales (cryoglobulinémie mixte polyclonale). Elles sont fréquentes, parfois détectées chez des sujets sains, à des taux faibles et de signification clinique incertaine en dehors de tout contexte particulier.

Cette classification immunochimique permet en partie de guider les recherches étiologiques. Les cryoglobulinémies de type I (10-15 % des vascularites symptomatiques) sont souvent associées à une hémopathie maligne lymphoïde B. Les cryoglobulinémies mixtes (80-85 %) sont associées aux maladies infectieuses (en particulier l'hépatite C, caractérisée par la persistance à long terme de l'agent pathogène viral), aux hémopathies lymphoïdes B mais aussi aux maladies auto-immunes. Pour certaines cryoglobulinémies mixtes, aucune cause n'est retrouvée et la cryoglobulinémie est dite mixte "essentielle" (15 %).

La mise en évidence d'une cryoglobulinémie nécessite plusieurs précautions importantes. Le non-respect de ces précautions peut mener à des résultats faussement négatifs. Afin d'éviter la formation prématurée du cryoprécipité, le prélèvement sanguin doit obligatoirement être acheminé à 37 °C jusqu'au laboratoire, où la centrifugation sera effectuée à 37 °C.

## Les vascularites cryoglobulinémiques : présentation clinique

Les cryoglobulinémies peuvent être responsables de vascularites (surtout pour les cryoglobulinémies mixtes) qui font partie des vascularites systémiques à complexes immuns. Il s'agit d'une maladie à prédominance féminine (2 F/1H) dont les symptômes débutent entre la 4e et 5e décennie [2, 3], sans caractéristique particulière en fonction des ethnies.

| Type immunochimique | I | II-III |
|---|---|---|
| **Peau** | | |
| Purpura | 25 % | 75-90 % |
| Raynaud | 30-40 % | 20-30 % |
| Ulcères/nécroses distales | 30 % | 5-15 % |
| Symptômes au froid/urticaire au froid | 90-100 % | 0-10 % |
| Livedo | 10-15 % | 5-10 % |
| **Arthralgie/arthrite** | 30 % | 50-80 % |
| **Atteinte neurologique** | | |
| Neuropathie périphérique | 40-50 % | 50-75 % |
| Atteinte centrale | Exceptionnelle | 5-10 % |
| **Atteinte rénale** | 20-30 % | 30-40 % |
| **Atteinte digestive** | Exceptionnelle | Rare |
| **Atteinte cardiaque** | Exceptionnelle | Rare |
| **Atteinte pulmonaire** | Exceptionnelle | Rare |
| Types de cryoglobulinémie : type I = monoclonale pure ; type II = mixte avec un composant monoclonal ; type III = mixte polyclonale. | | |

**Tableau I :** Principales manifestations cliniques, biologiques et pathologies associées aux cryoglobulinémies en fonction de leur type immunochimique.

Tout d'abord, les signes généraux sont fréquents, avec une asthénie importante. Une fièvre inexpliquée, associée ou non à une altération de l'état général, peut s'associer au tableau. Les différentes manifestations cliniques ainsi que leur fréquence en fonction du type de cryoglobulinémie sont indiquées dans le ***tableau I***.

### 1. Atteintes cutanées

Le purpura vasculaire est souvent révélateur, évoluant par poussées successives intermittentes, débutant toujours aux membres inférieurs et pouvant parfois s'étendre jusqu'à l'abdomen. Le tronc et les membres supérieurs sont plus rarement touchés, et la face est respectée. Le purpura vasculaire survient volontiers au cours des périodes hivernales. Il s'agit d'un purpura non prurigineux, infiltré, d'aspect pétéchial ou papulaire, pouvant être nécrotique notamment dans les cryoglobulinémies de type I. On peut également observer, surtout dans les cryoglobulinémies de type I, des nécroses distales au niveau des membres supérieurs ou inférieurs. Les symptômes liés au froid (syndrome de Raynaud et acrocyanose…) se voient chez 25 % des patients, en particulier chez ceux qui ont une cryoglobulinémie de type I.

L'urticaire au froid est une éruption urticarienne systémique, d'évolution chronique, dont les plaques restent fixées au-delà de 24 heures, sans prurit. Elle est déclenchée par une baisse relative de la température extérieure, voire par le test du glaçon sur l'avant-bras.

### 2. Atteintes articulaires

Il s'agit principalement d'arthralgies touchant les grosses articulations – mains et genoux, plus rarement chevilles ou coudes – bilatérales et symétriques, non déformantes et non migratrices. Elles peuvent mimer une polyarthrite rhumatoïde débutante. Elles sont trouvées chez 50 à 75 % des patients, intermittentes et souvent inaugurales. Les arthrites vraies sont possibles mais plus rares et ne sont pas destructrices. L'atteinte rachidienne est beaucoup plus rare.

### 3. Atteintes rénales

L'atteinte rénale est habituellement retardée et se manifeste par une protéinurie,

une hématurie microscopique parfois associée à une insuffisance rénale. Un syndrome néphrotique impur ou un syndrome néphritique aigu peuvent survenir ; une hypertension artérielle est fréquente dès l'apparition de la néphropathie.

L'atteinte rénale s'observe préférentiellement chez les patients ayant une cryoglobulinémie de type II [4]. Histologiquement, il s'agit d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative globale et diffuse, associée à une prolifération mésangiale qui peut avoir un aspect nodulaire et parfois à une prolifération extracapillaire. La présence de thrombi intraluminaux amorphes et éosinophiles et d'une vascularite des vaisseaux de petit et moyen calibre (25 %) avec nécrose fibrinoïde de la paroi sont des facteurs de mauvais pronostic. En immunofluorescence, on trouve des dépôts sous-endothéliaux et intraluminaux constitués d'immunoglobulines identiques à celles du cryoprécipité ; seuls les dépôts sous-endothéliaux contiennent du C3. L'analyse en microscopie électronique retrouve des dépôts sous-endothéliaux et endoluminaux organisés, microtubulaires, de 10-25 nm de large, pouvant prendre des aspects très variables selon les patients, en faveur d'une glomérulonéphrite liée à une cryoglobulinémie.

#### 4. Atteintes neurologiques périphériques

Elles touchent essentiellement le système nerveux périphérique : polyneuropathie sensitive ou sensitivo-motrice distale prédominant aux membres inférieurs chez 2/3 des patients, ou mononeuropathies multiples chez 1/3 des patients [5]. L'atteinte commence par des troubles sensitifs superficiels avec douleurs neuropathiques et paresthésies. Le déficit moteur est plus rare et retardé (de quelques mois à quelques années), s'installant progressivement, prédominant sur les loges antéro-externes des membres inférieurs, plutôt asymétrique [6]. L'électromyogramme permet d'évoquer des lésions de dégénérescence axonale, en cas de diminution des amplitudes des potentiels moteurs et/ou sensitifs, des vitesses de conduction motrices peu diminuées, des latences distales peu allongées, et la présence de signes de dénervation ou de réinnervation dans les muscles distaux.

#### 5. Les autres manifestations sont beaucoup plus rares (< 5 %)

**>>> Atteinte digestive**

L'atteinte digestive se manifeste par des douleurs abdominales parfois pseudo-chirurgicales, une hémorragie digestive ou encore une perforation. Elle est la conséquence d'une vascularite mésentérique distale intéressant les artérioles et capillaires. Pour d'autres auteurs, qui se fondent sur des données autopsiques, l'ischémie serait due à l'obstruction des petits vaisseaux par le cryoprécipité. La tomodensitométrie (TDM) montre un aspect de colite. L'examen endoscopique peut retrouver une muqueuse colique ischémique, parfois des pétéchies évocatrices de vascularite, mais les données histologiques sont le plus souvent non spécifiques avec des lésions de vascularite observées sur la pièce opératoire. Les pancréatites ischémiques sont exceptionnelles.

En cas d'hépatite C, on peut retrouver évidemment des signes cliniques d'hépatopathie : hépatomégalie, splénomégalie, circulation veineuse collatérale.

**>>> Atteinte neurologique centrale**

L'atteinte du système nerveux central (vascularite cérébrale), bien que rare, a probablement été sous-estimée. Elle se manifeste par des déficits neurologiques aigus ou subaigus, des céphalées, des crises comitiales, une atteinte des nerfs crâniens, voire un accident vasculaire cérébral. Les preuves histologiques de vascularite cérébrale sont exceptionnellement obtenues. La présomption ne repose que sur l'imagerie – en particulier sur l'angio-IRM (imagerie par résonnance magnétique) ou la TDM – qui peut montrer des lésions de nature ischémique uniques ou multiples, des irrégularités de calibre ou des occlusions sur les segments distaux. Le liquide céphalorachidien est en règle générale normal, mais une pléiocytose voire une hyperprotéinorachie ont été signalées. Un mécanisme ischémique passant par la précipitation intravasculaire de cryoglobulines dans les petits vaisseaux cérébraux indemnes de vascularite a également été évoqué.

**>>> Atteinte cardiaque**

L'atteinte cardiaque est rare. Elle se manifeste par une atteinte microvasculaire pouvant réaliser un tableau d'insuffisance cardiaque sévère. C'est une des causes de mortalité et l'autopsie met en évidence des lésions de vascularite nécrosante des artérioles coronaires. Un infarctus du myocarde par atteinte des gros troncs coronaires est également possible. La péricardite aiguë est plus fréquente, mais rarement compliquée.

**>>> Atteinte pulmonaire**

L'atteinte pulmonaire est rare et souvent asymptomatique. Elle peut se traduire par une dyspnée d'effort, une toux sèche, des épanchements pleuraux ou des hémoptysies. Des observations de pneumonie organisée par bronchiolite oblitérante, d'hémorragie intra-alvéolaire vraisemblablement due à une vascularite et d'alvéolites lymphocytaires infracliniques ont été rapportées au cours des cryoglobulinémies mixtes.

## Les autres cryoprotéinémies

Les cryoglobulinémies sont les cryoprotéinémies les plus fréquentes. Les cryofibrinogénémies représentent environ 10 % des cryoprotéinémies [7]. Il s'agit de vasculopathies des vaisseaux de petit et moyen calibre méconnues, pouvant

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

mettre en jeu le pronostic vital. Les manifestations liées à la présence de cryofibrinogène (CF) peuvent être assez proches des manifestations liées aux cryoglobulines, notamment pour les manifestations cutanées. En effet, la présence de cryofibrinogène est responsable d'ulcères cutanés nécrotiques, de purpura, de symptômes déclenchés au froid (syndrome de Raynaud, livedo, sensibilité au froid…), parfois de neuropathies périphériques, d'atteintes rénales et de thromboses artérielles et veineuses. La présence de cryofibrinogène est volontiers associée aux cryoglobulinémies. Les patients ayant une cryofibrinogénémie associée à une cryoglobulinémie présentent très souvent des thromboses associées (environ 60 %) et ont plus fréquemment un cancer ou une hémopathie sous-jacente (environ 40 % *versus* 0 %). Les cryofibrinogénémies sans cryoglobulinémie sont également souvent secondaires (30-70 %) et sont associées à une maladie néoplasique (20 %), infectieuse (10 %), auto-immune ou autre vascularite (65 %).

Le diagnostic de cryofibrinogénémie est basé sur des signes cliniques suggestifs, la détection de cryofibrinogène (plasmatique) en l'absence de cryoglobuline. Il faut noter que la présence de cryofibrinogène n'est mise en évidence que dans le plasma, à l'inverse des cryoglobulines qui se dosent dans le sérum. Des mesures simples, visant à éviter l'exposition au froid et à maintenir les patients symptomatiques dans un environnement réchauffé, sont à mettre en place systématiquement. Le traitement symptomatique des complications infectieuses cutanées par antibiotiques et soins locaux ne diffère pas de la prise en charge habituelle. La plupart des données concernant le traitement des CF proviennent de cas cliniques isolés ou de petites séries de patients. En l'état actuel des connaissances, leur traitement repose sur les anti-fibrinolytiques, les corticoïdes et les antiagrégants plaquettaires.

Les cryocrystalglobulinémies sont une complication très rare des gammapathies monoclonales (IgG le plus souvent) et souvent dans le cadre du myélome. Leurs manifestations sont proches des cryoglobulinémies de type I.

Les patients présentant des ulcères cutanés ou une gangrène ont un nombre important de diagnostics différentiels incluant les artériopathies périphériques athéromateuses, les cardiopathies emboligènes (endocardites), les emboles de cholestérol, septiques ou les thromboses liées à un état d'hypercoagulabilité génétique, ou les atteintes microvasculaires, (microangiopathies thrombotiques, syndrome des antiphospholipides, coagulation intravasculaire disséminée, vascularites…).

## Les anomalies biologiques et anatomopathologiques

Associées à la cryoglobuline, d'autres anomalies biologiques sont évocatrices de la présence d'une cryoglobulinémie. Des anomalies du complément relativement spécifiques mais inconstantes sont observées : diminution des composants précoces (C1q, C2, C4) et du CH50, concentration habituellement normale du C3, et augmentation des composants tardifs (C5 et C9) et du C1 inhibiteur. Une activité facteur rhumatoïde est souvent identifiée au cours des cryoglobulinémies mixtes, contrairement aux cryoglobulinémies de type I (***tableau II***). L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse retrouvent une hypergammaglobulinémie polyclonale ou un pic monoclonal. Le diagnostic typique de vascularite cryoglobulinémique mixte repose sur l'association d'un purpura vasculaire, d'une cryoglobulinémie et d'une baisse du C4. Cependant, une authentique vascularite cryoglobulinémique peut exister en l'absence de détection de la cryoglobuline. Il existe, en effet, souvent des faux négatifs du dosage de la cryoglobuline, en raison de sa grande instabilité thermique et de sa tendance à précipiter dans le tube si la température baisse au-dessous des 37 °C avant que le prélèvement soit conditionné au laboratoire. Dans ce cas, la présence d'un C4 bas et/ou d'une activité facteur rhumatoïde dans un contexte clinique évocateur doivent faire évoquer ce diagnostic. Il ne faut pas hésiter à doser 3 jours de suite la cryoglobuline ou, le cas échéant, envoyer le prélèvement dans un laboratoire expert.

Les anomalies biologiques hépatiques sont extrêmement fréquentes au cours des cryoglobulinémies mixtes, avec une élévation des transaminases et des phosphatases alcalines chez 50 à 70 % des patients. Celle-ci est le plus souvent en rapport avec une hépatite chronique

| | Cryoglobulinémie de type I | Cryoglobulinémie mixte |
|---|---|---|
| **Mécanisme** | "Obstruction" intracapillaire, vascularite rare | Vascularite des petits vaisseaux ++, "obstruction" intracapillaire plus rare |
| **Clinique** | Nécroses cutanées/ischémies distales +++, symptômes déclenchés au froid | Purpura, arthralgies, atteinte rénale glomérulaire |
| **Biologie** | Activité facteur rhumatoïde rare, hypocomplémentémie inconstante | Activité rhumatoïde positive, consommation C4 |
| **Type Ig monoclonale** | IgM > IgG > IgA | IgM +++ (Kappa >> Lambda) |

**Tableau II :** Différences en fonction du type de cryoglobulinémie.

virale C et beaucoup plus rarement avec une hépatite chronique virale B.

La présence d'une cryoglobulinémie peut perturber certains examens de routine : variations inattendues de la protidémie, de la vitesse de sédimentation (VS) ou du taux des gammaglobulines (hypogammaglobulinémie artéfactuelle liée à la précipitation de la cryoglobuline).

Sur le plan anatomopathologique, ce sont des vascularites leucocytoclasiques non nécrosantes touchant les vaisseaux de petit calibre (artérioles, capillaires, veinules) et de moyen calibre, composées d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire et monocytaire avec peu de polynucléaires situé majoritairement autour des vaisseaux, engainant ceux-ci en manchon et infiltrant peu ou pas leur paroi. Les précipités de cryoglobulines apparaissent sous la forme de thrombi hyalins qui occluent la lumière des petits vaisseaux sanguins. Les thrombi hyalins sont surtout observés lorsque la composante monoclonale est abondante. Dans 20 % des cas, il existe des lésions de vascularite nécrosante avec présence de nécrose fibrinoïde touchant plus volontiers les vaisseaux de moyen calibre et réalisant un tableau proche de la périartérite noueuse.

## Étiologies des cryoglobulinémies

Les pathologies associées à la production de cryoglobuline sont nombreuses et très hétérogènes, même si elles peuvent être groupées en grands cadres : hépatite virale chronique C et pathologies infectieuses, maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren et lupus) et hémopathies malignes lymphoïdes B [8].

### 1. Les cryoglobulinémies de type I

Les cryoglobulinémies monoclonales pures (type I) sont associées aux hémopathies malignes lymphoïdes B, le plus souvent une maladie de Waldenström, un myélome ou à une MGUS. La protéine monoclonale a alors l'activité cryoprécipitante. Les lésions observées sont volontiers liées à une précipitation et "obstruction" intravasculaire de l'immunoglobuline monoclonale dans les vaisseaux de petit calibre. Une cryoglobulinémie composée d'une Ig monoclonale IgM oriente vers la maladie de Waldenström ou autre lymphome et une IgG vers le myélome ou une MGUS. Les manifestations cliniques de la cryoglobulinémie peuvent précéder de plusieurs mois ou années le diagnostic de la maladie de Waldenström.

Les cryoglobulinémies de type I peuvent également être observées au cours des lymphomes non hodgkiniens ou des leucémies lymphoïdes chroniques B, bien que les cryoglobulinémies mixtes de type II y soient plus fréquentes.

### 2. Les cryoglobulinémies mixtes (types II ou III)

La principale étiologie des cryoglobulinémies mixtes (types II et III) est l'infection par l'hépatite C (70 à 90 % des cryoglobulinémies mixtes). La présence d'une cryoglobulinémie mixte est identifiée chez 25 à 30 % des patients ayant une hépatite C, mais elle reste le plus souvent asymptomatique. En effet, seulement 10-15 % des patients ayant une hépatite C ont une vascularite symptomatique. Dans les différentes études de plusieurs zones géographiques, 56-95 % des patients porteurs d'une cryoglobulinémie mixte présentent des anticorps anti-VHC dans leur sérum. La grande majorité d'entre eux possède de l'ARN viral dans le sérum et dans le cryoprécipité.

Pour les cryoglobulinémies mixtes (types II et III), non liées à l'hépatite C (10 à 30 % des cryoglobulinémies mixtes), le cadre étiologique est vaste : autres pathologies infectieuses, hémopathies malignes lymphoïdes B ou maladies auto-immunes. Dans une étude récente, portant sur 242 patients ayant une vascularite cryoglobulinémique non infectieuse, 30 % avaient une connectivite (syndrome de Gougerot-Sjögren le plus fréquemment, lupus, sclérodermies), 22 % une hémopathie B sous-jacente (lymphome de la zone marginale, lymphome non hodgkinien B, lymphome lymphoplasmocytaire principalement) et 48 % une cryoglobulinémie dite essentielle. Au cours du syndrome de Sjögren primitif, il n'est en effet pas rare d'observer une cryoglobulinémie mixte de type II ou III, qui reste cependant longtemps asymptomatique. La présence d'une vascularite avec atteinte cutanée ou neurologique périphérique doit faire rechercher un lymphome.

## Pronostic et traitement

Les cryoglobulinémies mixtes, de type II ou III, ont une évolution et un pronostic très variables d'un sujet à l'autre, qui dépendent de l'atteinte rénale (cryoglobulinémies de type II) et de la sévérité des atteintes (digestive, cardiaque, neurologique…).

Parmi les manifestations propres à la vascularite cryoglobulinémique, les atteintes gastro-intestinale et myocardique exposent à un plus haut risque de mortalité. Des séries anciennes ont notamment rapporté un âge supérieur à 65 ans et la présence d'une atteinte rénale comme facteurs pronostiques. Ces données ont été confirmées dans une étude plus récente sur les cryoglobulinémies non infectieuses qui retrouvait comme facteurs de mauvais pronostic : la présence d'une atteinte pulmonaire, gastro-intestinale, une clairance rénale < 60 mL/min et un âge > 65 ans. Les survies à 1, 2, 5 et 10 ans étaient respectivement de 91, 89, 79 et 65 %.

Au cours de l'hépatite C, les principales causes de décès sont les infections, la cirrhose, les atteintes cardiovasculaires et l'insuffisance rénale sévère. Les facteurs de mauvais pronostic principalement rapportés sont en effet : une fibrose hépatique sévère (METAVIR ≥ 3), une atteinte du système nerveux central

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

(HR [*hazard ratio*] : 2,74), rénale (HR : 1,91) ou cardiaque (HR : 4,2).

Le traitement des cryoglobulinémies symptomatiques de type I repose sur le traitement de l'hémopathie sous-jacente : polychimiothérapie du lymphome ou traitement d'un myélome sous-jacent (comprenant en particulier le bortézomib, le thalidomide, le lénalidomide ou un agent alkylant) [9]. Une autogreffe peut également être indiquée pour les myélomes. En cas de MGUS liée à une IgG (prolifération plasmocytaire), les traitements du myélome sont utilisés, alors qu'en cas d'IgM (prolifération lymphoplasmocytaire) le rituximab est plus volontiers utilisé. Certaines atteintes sévères rénales ou les ulcères nécrotiques extensifs de jambes justifient également un traitement par échanges plasmatiques. Une éviction du froid est recommandée.

Pour les cryoglobulinémies mixtes symptomatiques au VHC, le traitement est, là encore, celui de la cause de la cryoglobulinémie, c'est-à-dire l'éradication définitive du VHC. Actuellement, nous disposons de nouvelles combinaisons antivirales sans interféron (sofosbuvir, daclatasvir, lédipasvir…) extrêmement efficaces et très bien tolérés [10]. Les plasmaphérèses sont indiquées dans les formes réfractaires et/ou dans les atteintes viscérales graves (glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite digestive, mononeuropathie multiple sévère ou myocardite) ou cutanées sévères (ulcères extensifs, ischémies distales…). Le rituximab, qui cible la population lymphocytaire B clonale en amont de la production de la cryoglobuline, est également utilisé dans les formes sévères décrites ci-dessus et/ou en cas d'échec du traitement antiviral [11].

## BIBLIOGRAPHIE


1. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F *et al.* Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med*, 1974;57:775-788.
2. Cacoub P, Comarmond C, Domont F *et al.* Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med,* 2015;128:950-955.
3. Saadoun D, Delluc A, Piette JC *et al.* Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 2008;20:23-28.
4. Matignon M, Cacoub P, Colombat M *et al.* Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus infection. *Medicine (Baltimore)*, 2009;88:341-348.
5. Saadoun D, Terrier B, Semoun O *et al.* Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2011;63:427-435.
6. Cacoub P, Saadoun D, Limal N *et al.* Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *Aids*, 2005;19 Suppl 3:S128-134.
7. Saadoun D, Elalamy I, Ghillani-Dalbin P *et al.* Cryofibrinogenemia: new insights into clinical and pathogenic features. *Am J Med*, 2009;122:1128-1135.
8. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P *et al.* Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med*, 2006;166:2101-2108.
9. Harel S, Mohr M, Jahn I *et al.* Clinico-biological characteristics and treatment of type I monoclonal cryoglobulinaemia: a study of 64 cases. *Br J Haematol*,168:671-678.
10. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:1777-1782.
11. Saadoun D, Resche Rigon M, Sene D *et al.* Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood*, 2010;116:326-334; quiz 504-325.


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

## Le dossier – Vascularites de l'adulte

# Prise en charge des vascularites urticariennes hypocomplémentémiques

**RÉSUMÉ : La vascularite urticarienne hypocomplémentémique (VUH), individualisée dans la nomenclature de Chapel Hill révisée en 2012, est une vascularite systémique rare, d'étiologie inconnue, touchant les vaisseaux de petit calibre. Elle se caractérise par des lésions urticariennes, une hypocomplémentémie et une atteinte d'organe variable, principalement articulaire et oculaire, mais également digestive, pulmonaire et rénale.**

**Les anticorps anti-C1q sont détectés seulement chez la moitié des patients, alors que le taux abaissé ou effondré de C1q semble représenter un marqueur plus sensible pour le diagnostic de VUH.**

**Peu de données concernant la prise en charge thérapeutique des VUH sont disponibles dans la littérature. Cependant, l'hydroxychloroquine et la colchicine semblent avoir en première ligne une efficacité satisfaisante.**

**En cas de maladie réfractaire et/ou de rechute, les corticoïdes en association à des stratégies d'épargne cortisonique sont habituellement utilisés, reposant sur les immunosuppresseurs conventionnels, comme l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide ou le rituximab dont l'efficacité semble intéressante. La stratégie thérapeutique optimale reste toutefois à préciser.**

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

La vascularite urticarienne (VU) est une entité anatomoclinique définie par une atteinte inflammatoire des capillaires du derme associée à une éruption cutanée urticarienne atypique. Les VU peuvent être divisées en deux groupes selon le taux des fractions du complément : vascularites urticariennes normocomplémentémiques (VUN) et vascularites urticariennes hypocomplémentémiques (VUH) [1]. La nomenclature de Chapel Hill, révisée en 2012, individualise la VUH sous le terme de vascularite avec anticorps anti-C1q, définie par une vascularite touchant les vaisseaux de petit calibre, accompagnée de lésions urticariennes et d'une hypocomplémentémie [2]. Les atteintes articulaires, pulmonaires et oculaires sont fréquentes. La présence d'anticorps anti-C1q est caractéristique bien qu'inconstante et non pathognomonique.

## Physiopathologie

La VUH est une vascularite médiée par les complexes immuns et correspond à une réaction d'hypersensibilité de type III. Les mécanismes possibles des dommages vasculaires impliquent les complexes immuns, les anticorps anti-C1q ainsi qu'une réponse médiée par les lymphocytes T [3]. Les complexes immuns C1q-anticorps anti-C1q, présents dans le sérum, activent la voie classique du complément au niveau des vaisseaux. L'activation du complément va générer la libération de cytokines, chimiokines, anaphylatoxines et la dégranulation des mastocytes. Ces substances vont majorer la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme des cellules inflammatoires et le dépôt des complexes immuns, favorisant l'œdème et la destruction des parois vasculaires [3].

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

Les anticorps anti-C1q ne sont pas spécifiques des VUH et ont été décrits dans d'autres maladies comme le lupus érythémateux systémique (LES) – où ils sont corrélés à l'hypocomplémentémie et l'atteinte rénale –, le syndrome de Sjögren, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Goodpasture, la sclérodermie systémique, la cryoglobulinémie, la néphropathie à IgA, la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique ou d'autres connectivites [4].

## Prise en charge diagnostique

La description princeps faite par McDuffie *et al.* en 1973 rapportait les cas de 4 patients ayant une vascularite cutanée avec arthrites et hypocomplémentémie [5]. En 1982, Schwartz *et al.* ont proposé les critères diagnostiques suivants : présence de 2 critères majeurs (lésions urticariennes chroniques et hypocomplémentémie) et au moins 2 des 6 critères mineurs (vascularite leucocytoclasique, arthralgies ou arthrites, inflammation oculaire, glomérulonéphrite, douleurs abdominales et anticorps anti-C1q) [6].

La VUH est une entité rare. La revue de la littérature entre 1970 et 2016 rapporte près de 260 cas. Nous avons récemment décrit une série rétrospective nationale de 57 patients ayant une VUH diagnostiquée entre 1992 et 2014 dans 27 centres français [7]. L'âge moyen au diagnostic était de 47 ans (extrêmes 15-83) dans notre série. Il existait une nette prédominance féminine à 74 %. Plus rares, quelques cas pédiatriques sont rapportés, avec la particularité de présenter une atteinte rénale plus fréquente.

La VUH est isolée dans 75 % des cas et peut être associée à une maladie sous-jacente dans 25 % des cas, principalement des maladies systémiques, au premier rang desquelles se situe le LES dans l'immense majorité des cas. De façon anecdotique, on trouve quelques cas de syndrome de Sjögren, de sclérodermie systémique, de polyarthrite rhumatoïde, de cryoglobulinémie associée à une hépatite C, de polychondrite atrophiante ou de maladie associée aux IgG4 [1, 8-11]. Le très petit nombre de patients atteints de cancer et/ou d'hémopathie maligne ne permet pas de retenir une association entre le cancer et les VUH.

### 1. Principales manifestations cliniques

L'atteinte cutanée, constante, est faite de papules érythémateuses et œdémateuses, pseudo-urticariennes, de topographie diffuse sur le tronc et les membres (***fig. 1***). Dans la grande majorité des cas, elles sont fixes, durent plus

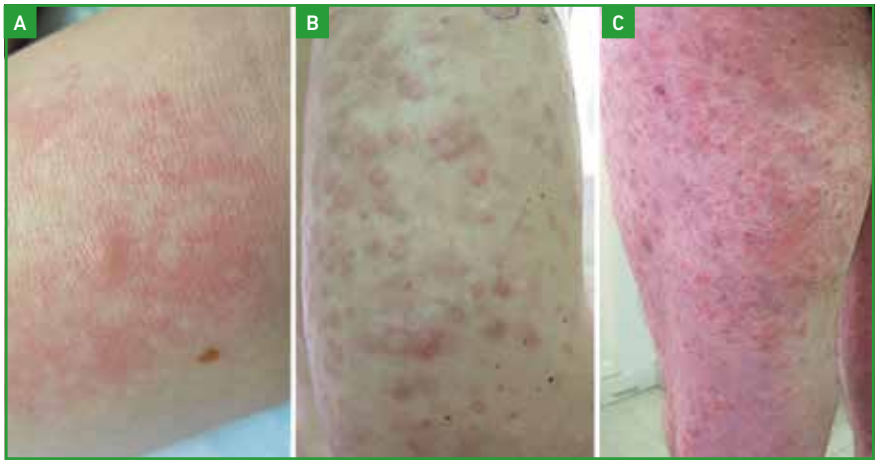



**Fig. 1 :** Lésions cutanées de vascularite urticarienne. **A** : papules urticariennes et livedo ; **B** et **C** : lésions d'âges différents : papules érythémateuses actives d'apparition récente et macules purpuriques laissant une pigmentation résiduelle post-inflammatoire transitoire.

**Fig. 2 :** Lésions histologiques de vascularite leucocytoclasique. Œdème dermique et infiltrat inflammatoire périvasculaire et interstitiel dense, principalement composé de polynucléaires neutrophiles avec leucocytoclasie.

de 24 h et laissent une pigmentation résiduelle post-inflammatoire. Les lésions sont plus souvent prurigineuses que douloureuses. La fréquence des angiœdèmes est proche de 50 %, celle du purpura de 35 % et celle du livedo de 14 %.

L'image histologique classique est celle d'une vascularite leucocytoclasique (***fig. 2***). Sous un épiderme normal, le derme, parfois œdémateux, est le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe, périvasculaire (80 %) et/ou interstitiel (50 %), principalement composé de polynucléaires neutrophiles (100 %), avec leucocytoclasie dans 95 % des cas, mais également de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles et d'histiocytes. Les altérations vasculaires (nécrose fibrinoïde, œdème des cellules endothéliales, extravasation d'hématies) sont retrouvées avec une fréquence variable. L'immunofluorescence directe est positive dans plus de la moitié des cas, avec des dépôts péricapillaires (87 %) et/ou sur la jonction dermo-épidermique (67 %), constitués principalement de C3 et IgG, plus souvent que d'IgM, IgA et C1q. Il semble important de répéter les biopsies, car le type et l'intensité des signes histologiques peuvent varier dans le temps.

En plus de l'atteinte cutanée, les signes généraux sont présents dans plus de 50 % des cas (asthénie et fièvre). L'atteinte articulaire est fréquente (80 %) et se caractérise par des arthralgies, parfois des arthrites ou des synovites, rarement des myalgies. Une atteinte oculaire inflammatoire spécifique est classique (50 %). Elle se manifeste par une conjonctivite, une sclérite ou épisclérite, ou une uvéite. Généralement transitoire et réversible, le pronostic visuel est bon, en dehors de très rares cas d'atrophie du nerf optique ou de cécité. L'atteinte pulmonaire, présente dans près de 20 % des cas, se manifeste principalement par une dyspnée et une toux. Les douleurs thoraciques, les expectorations, l'hémoptysie, l'hémorragie intra-alvéolaire et l'épanchement pleural ont été rarement rapportés.

Les épreuves fonctionnelles respiratoires révèlent un trouble ventilatoire obstructif dans près de 50 % des cas qui peut être initialement asymptomatique. Il évolue lentement et conduit rarement à la transplantation pulmonaire ou au décès [6, 9]. Des atteintes obstructives sévères ont été rapportées de façon précoce, principalement chez les fumeurs, mais parfois également chez les non-fumeurs. La consommation de tabac semble corrélée à la sévérité des lésions [9]. L'emphysème pulmonaire est présent dans moins de 50 % des cas, et est souvent précoce et asymptomatique [6, 9].

L'atteinte rénale, présente dans 14 % des cas dans notre série, est le plus souvent modérée. Quelques cas d'insuffisance rénale terminale menant à la dialyse, voire à la transplantation rénale, sont rapportés. Elle semble plus fréquente et plus sévère chez l'enfant. L'atteinte rénale est principalement glomérulaire, révélée par une protéinurie modérée et une hématurie, pouvant néanmoins aller jusqu'au syndrome néphrotique et à l'insuffisance rénale constituée. Sur le plan histologique, différentes formes de glomérulonéphrites sont rapportées : prolifération mésangiale, membrano-proliférative, segmentaire et focale, extra-membraneuse, extracapillaire, lésions glomérulaires minimes [12]. La biopsie rénale est justifiée devant une protéinurie > 1 g/24 h ou une insuffisance rénale.

L'atteinte digestive se manifeste principalement par des douleurs abdominales, diarrhées, nausées et vomissements.

D'autres atteintes d'organes sont possibles au cours de cette vascularite systémique. L'atteinte ORL est rare (7 %), à type de rhinite, obstruction nasale, épistaxis et croûtes hémorragiques et chondrite. L'atteinte neurologique est très rare et variée (neuropathie périphérique, paralysie des nerfs crâniens, méningite aseptique, pseudotumeur cérébrale, épilepsie, dépression, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible) tout comme l'atteinte cardiaque (péricardite, tamponnade, insuffisance cardiaque congestive, myocardite, valvulopathie). Des adénomégalies ou une hépatosplénomégalie peuvent être présentes et quelques cas de thyroïdite avec hypothyroïdie ont été rapportés.

### 2. Caractéristiques biologiques

L'hypocomplémentémie (baisse du C3, C4 et/ou CH50) est constante. La très grande majorité des patients présente une diminution du taux de C1q, contrairement aux anticorps anti-C1q détectés dans seulement 50 % des cas. La présence d'anticorps anti-C1q semble être associée à un phénotype clinique particulier avec un angiœdème, un livedo, des atteintes oculaire, articulaire et rénale plus fréquentes et des atteintes pulmonaire et digestive moins fréquentes. Les anticorps anti-nucléaires sont positifs dans 50 % des cas. Les anticorps anti-ADN sont volontiers associés au LES, contrairement aux anticorps anti-SSA qui étaient plus fréquemment détectés en l'absence de LES ou syndrome de Sjögren associé.

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est mal codifiée. Les antihistaminiques semblent constamment inefficaces sur les lésions cutanées et les manifestations extracutanées, malgré l'augmentation de la posologie et les changements ou associations de molécules.

Dans notre série, en première ligne thérapeutique, les patients ont reçu principalement des corticoïdes (57 %) à une dose médiane initiale de prednisone de 40 mg/jour, de l'hydroxychloroquine (HCQ) (46 %) et de la colchicine (14 %). Les taux de réponse ainsi que la durée médiane avant échec du traitement étaient comparables avec l'HCQ, la colchicine, la dapsone et les corticoïdes. Ainsi, en première intention, l'HCQ, la colchicine et la dapsone semblent repré-

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

senter une option thérapeutique valable, avec une efficacité similaire à celle des corticoïdes et des effets secondaires moindres. L'efficacité des corticoïdes était similaire, qu'ils aient été utilisés à une dose supérieure ou inférieure à 20 mg/jour.

Les patients ayant une maladie réfractaire et/ou en rechute ont reçu principalement des corticoïdes et des immunosuppresseurs, notamment l'azathioprine (AZA), le méthotrexate (MTX), le mycophénolate mofétil (MMF) ou le rituximab (RTX). Chez ces patients, les taux de réponse étaient légèrement supérieurs lorsque les corticoïdes étaient associés aux immunosuppresseurs conventionnels, en particulier l'AZA, le MMF ou le cyclophosphamide (CYC) *versus* les corticoïdes seuls. Le MTX avait des taux de réponse légèrement inférieurs par rapport aux autres immunosuppresseurs conventionnels. En revanche, la durée médiane avant échec du traitement était similaire chez les patients traités avec des corticoïdes seuls et ceux traités avec des corticoïdes associés aux immunosuppresseurs conventionnels. Toutefois, un effet d'épargne cortisonique est probable lorsque les immunosuppresseurs sont associés à la corticothérapie. Le schéma thérapeutique à base de RTX semblait fournir à la fois des taux de réponse plus élevés et une durée médiane avant échec du traitement augmentée par rapport aux immunosuppresseurs conventionnels. Le RTX a été systématiquement utilisé en association avec les corticoïdes, et parfois en plus de l'HCQ ou du CYC. Malgré le faible nombre de patients ayant reçu du RTX (8 dans notre série et 3 dans la littérature), ces résultats suggèrent que le RTX pourrait être utilisé dans les cas de VUH graves ou réfractaires [7, 13-15].

Il semble intéressant de suivre l'évolution des taux de complément au cours du traitement, car il pourrait s'agir d'un marqueur prédictif de la réponse thérapeutique, et également d'un marqueur précédant la survenue d'une rechute clinique. Contrairement à la présentation clinique, la présence ou l'absence d'anticorps anti-C1q n'avait aucune incidence sur les taux de réponse ni sur la durée médiane avant échec du traitement [7].

## Évolution et pronostic

Si la VUH représente une maladie systémique, chronique et récurrente, le pronostic est satisfaisant, avec une bonne survie globale. Les décès directement imputables à la maladie sont exceptionnels. En revanche, les complications graves ou les décès d'origine infectieuse ou cardiovasculaire sont fréquents et semblent, dans la majorité des cas, liés aux traitements reçus, comme les corticoïdes au long cours mais également d'autres traitements systémiques.

Cela souligne l'intérêt de bien évaluer la balance bénéfice/risque dans les choix thérapeutiques. La présentation clinicobiologique, la sévérité des atteintes d'organe, le profil évolutif de chaque patient et les effets indésirables des traitements doivent ainsi guider les praticiens pour que les choix thérapeutiques soient les plus adaptés.

### BIBLIOGRAPHIE


1. Soter NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing venulitis. *N Engl J Med*, 1977;296:1440-1442.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA *et al.* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*, 2013;65:1-11.
3. Jara LJ, Navarro C, Medina G *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep*, 2009;11:410-415.
4. Wisnieski JJ, Jones SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of Clq in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 1992;19:884-888.
5. McDuffie FC, Sams WM Jr, Maldonado JE *et al.* Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc*, 1973;48:340-348.
6. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*, 1982;57:231-238.
7. 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.
8. Davis MD, Daoud MS, Kirby B *et al.* Clinicopathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol*, 1998;38(6 Pt 1):899-905.
9. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine* (Baltimore). 1995;74:24-41.
10. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26(3 Pt 2):441-448.
11. Dincy CV, George R, Jacob M *et al.* Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *JEADV*, 2008;22:789-794.
12. Kobayashi S, Nagase M, Hidaka S *et al.* Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of two cases and a review of the literature. *Nephron*, 1994;66:1-7.
13. Özçakar ZB, Yalçinkaya F, Altugan FS *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome in three siblings. *Rheumatol Int*, 2013;33:763-766.
14. Breda L, Nozzi M, Harari S *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUVS) with precocious emphysema responsive to azathioprine. *J Clin Immunol*, 2013;33:891-895.
15. Saigal K, Valencia IC, Cohen J *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol*, 2003;49(5 Suppl):S283-285.


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

## Le dossier – Vascularites de l'adulte

# Traitements des vascularites associées aux ANCA

**RÉSUMÉ : Les vascularites à ANCA (anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles) regroupent la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA).**
**Le traitement comprend un traitement d'induction pour contrôler l'inflammation et préserver la fonction des organes atteints suivi d'un traitement d'entretien de 18 à 24 mois en prévention des récidives. Le risque de rechute est plus élevé en présence d'anticorps anti-PR3 au diagnostic.**
**Le traitement d'induction comporte uniquement des corticoïdes dans les MPA et les GEPA sans facteur de mauvais pronostic. Il doit comporter un immunosuppresseur (rituximab ou cyclophosphamide) dans les GPA et les autres vascularites à ANCA avec un facteur de mauvais pronostic, ainsi que dans les formes réfractaires ou récidivantes malgré les corticoïdes isolés.**
**Le traitement d'entretien n'est pas parfaitement codifié et fait appel au rituximab, à l'azathioprine ou au méthotrexate en l'absence d'insuffisance rénale. Plusieurs protocoles du Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) sont en cours sur ses différentes modalités.**

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

**L. GUILLEVIN**
Service de Médecine interne,
Hôpital Cochin, PARIS.

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) regroupent la granulomatose avec polyangéite (GPA), la polyangéite microscopique (MPA) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA). La vascularite rénale isolée associée aux ANCA pourrait être considérée comme une quatrième entité bien qu'en pratique elle puisse représenter une forme localisée ou précocement diagnostiquée de GPA ou de MPA. Nous ne l'aborderons pas ici étant donné l'absence de manifestations cutanées. Ces trois vascularites systémiques ont des tableaux cliniques (***tableau I***) et des pronostics différents [1]. L'identification de sous-groupes en fonction de la positivité des ANCA ou de leur spécificité (anti-MPO ou anti-PR3) ne semble pas déterminante en termes de sévérité et de pronostic vital [2], mais leur persistance chez des malades traités peut augurer de rechutes.

Les incidences annuelles de la MPA et de la GPA sont assez proches chez les sujets de race blanche, variant de 2 à 12 cas par million d'habitant avec une prévalence de 23 à 160 cas par million, la plus grande fréquence des GPA étant observée dans le nord de l'Europe et celle des MPA dans le sud de l'Europe. La GEPA est beaucoup moins fréquente (incidence annuelle : 1-4 cas/million d'habitants ; prévalence : 10-20 cas/million). Des facteurs de susceptibilité génétique ont été mis en évidence, notamment avec certaines molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, non recherchées en routine. L'intérêt pronostique des biomarqueurs sanguins ou urinaires n'est pas encore validé [3], mais toutes les études prospectives récentes montrent un taux de rechute plus faible chez les patients anti-MPO que chez les patients anti-PR3.

Un score de gravité des vascularites, prédictif d'un mauvais pronostic, a été

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

| | MPA | GEPA | GPA |
|---|---|---|---|
| **Manifestations cliniques** | | | |
| • Symptômes généraux (fièvre, arthralgies, myalgies) | 55-80 % | 30-50 % | 70-100 % |
| • Peau | Purpura (35-60 %) | Purpura, *rash* urticarien, (50-70 %) | Purpura (10-50 %) |
| • Manifestations ORL | Rares (2-30 %), non destructrices, non granulomateuses | Fréquentes (20-80 %), rhinite, polypose, non destructrices | Fréquentes (50-95 %), rhinite croûteuse, sinusite destructrice*, otite médiane |
| • Atteinte pulmonaire | Fréquente (60-80 %), hémorragie alvéolaire | Fréquente (50 %), infiltrats labiles, pleurésie à éosinophiles, rares nodules | Fréquente (60-80 %), nodules ± excavés, hémorragie alvéolaire, sténose bronchique et/ou sous-glottique |
| • Asthme | Non | Oui (100 %) | Non |
| • Atteinte rénale | Fréquente (80 %), glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire | Peu fréquente (20 %), glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire | Fréquente (60-80 %), glomérulonéphrite nécrosante extracapillaire |
| • Neuropathie périphérique | Possible (35 %) | Très fréquente (65-75 %) | Possible (25 %) |
| • Autres manifestations classiques | Thrombose veineuse (7-8 %) | Cardiopathie (10-50 %), thrombose veineuse (7-8 %) | Manif. oculaires, (sclérite, tumeur orbitaire), pachyméningite, thrombose veineuse (7-8 %) |
| **Biologie** | | | |
| • Standard | Syndrome inflammatoire<br>Surveillance urinaire +++ | Éosinophilie<br>souvent > 3 000/mm$^3$<br>Syndrome inflammatoire | Syndrome inflammatoire<br>Surveillance urinaire +++ |
| • ANCA | Oui (60-80 %)<br>Surtout anti-MPO | Oui (30 %)<br>Anti-MPO | Oui (90 % si GPA diffuse)<br>Surtout anti-PR3 |
| **Histologie** | Vascularite nécrosante des petits vaisseaux | Granulome éosinophile, vascularite nécrosante | Granulome, vascularite nécrosante |

* Déformation nasale avec ensellure et du septum.

**Tableau I :** Principales caractéristiques des trois vascularites systémiques associées aux ANCA [1].

élaboré par le Groupe Français d'Étude des Vascularites (GFEV) en 1996, révisé en 2011 [4]. Il s'agit du FFS (*Five factors score*), représenté dans le ***tableau II***, qui prend en compte le terrain, la diversité et la sévérité des atteintes viscérales. Les courbes de survie des malades étaient corrélées à ce score. Un nouveau score fonctionnel est en cours de validation au sein du GFEV.

Le traitement des vascularites à ANCA comprend un traitement d'induction pour contrôler l'inflammation et pré-

- Âge > 65 ans
- Créatininémie > 150 µmol/L
- Atteinte cardiaque
- Atteinte digestive
- Absence d'atteinte ORL (pour la granulomatose avec polyangéite et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite)

Le score pronostique FFS (*Five factors score*) est nul lorsque tous ces facteurs sont absents. Le FFS est de 1 lorsqu'un seul des critères pronostiques est présent. Le FFS est de 2 lorsque 2 critères sont présents, etc.

**Tableau II :** Facteurs pronostiques péjoratifs de la périartérite noueuse, de la granulomatose avec polyangéite, de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et de la polyangéite microscopique [3].

server la fonction des organes atteints, suivi d'un traitement d'entretien de 18 à 24 mois pour éviter les récidives, particulièrement fréquentes en cas de GPA d'où un traitement d'entretien souvent prolongé [5]. Lorsqu'il n'y a pas de signe de gravité (FFS = 0), le traitement de la MPA et de la GEPA repose essentiellement sur les corticostéroïdes prescrits seuls d'après les études de cohorte. Le traitement d'attaque est débuté par une corticothérapie à haute dose (1 mg/kg/j, précédé d'un ou plusieurs bolus de méthylprednisolone à la dose de 7,5 à 15 mg/kg/j). La corticothérapie générale est habituellement diminuée après 2-4 semaines, lorsqu'il y a amélioration des signes cliniques et normalisation de la VS et de la CRP.

La décroissance est progressive (approximativement 10 % toutes les 1 à 2 semaines) pour chercher à obtenir une dose quotidienne aux alentours de 20 mg à 3 mois, 10 mg à 6 mois, 5 mg à 12 mois, et ce jusqu'à l'arrêt du traitement en 12 à 24 mois. Aux États-Unis, certaines équipes essayent d'arrêter la corticothérapie générale dès 6 mois. Le schéma optimal de diminution de la dose et surtout l'éventuelle nécessité de maintenir une faible corticothérapie au long cours sont encore un sujet de débat. L'étude PEXIVAS pourrait donner des éléments de réponse à la première question alors que l'étude internationale TAPIR précisera probablement l'intérêt ou non de maintenir une corticothérapie faible au long cours. Dans l'étude CHUSPAN2, essai randomisé en double aveugle, il a été montré que l'adjonction systématique d'azathioprine aux corticoïdes en traitement d'induction des MPA et GEPA de bon pronostic (FFS = 0) ne permettait pas de diminuer le risque de rechute ni d'épargner les corticoïdes.

En raison de formes résistantes à la corticothérapie, de rechutes ou de mauvais contrôle des signes cliniques et biologiques, l'adjonction aux corticoïdes d'un autre traitement est nécessaire dans plus de la moitié des cas de MPA et de GEPA. Tous les patients atteints de GPA (localisées ou diffuses), de MPA et GEPA avec un facteur de mauvais pronostic doivent recevoir en traitement d'induction des corticoïdes associés à un immunosuppresseur ou à une thérapie biologique ciblée. Le cyclophosphamide ou le rituximab sont maintenant les deux alternatives possibles en permettant d'obtenir une rémission dans plus de 80 % des cas. Les deux molécules ont montré leur non-infériorité l'une vis-à-vis de l'autre.

Dans la GEPA, les données sur le rituximab sont encore trop limitées pour le préférer d'emblée au cyclophosphamide. Il est parfois utilisé dans des formes ne répondant pas au cyclophosphamide, notamment chez les patients présentant des ANCA anti-MPO.

Chez les malades qui présentent une GPA localisée, le méthotrexate (0,3 mg/kg/sem par voie orale ou injectable) peut également être envisagé. Il induit un taux de rémission similaire à celui du cyclophosphamide avec un risque plus élevé de rechutes.

Le cyclophosphamide peut être prescrit en bolus (15 mg/kg sans dépasser 1 200 mg/perfusion tous les 14 jours pour 1 mois, puis toutes les 3 semaines pour 3 perfusions supplémentaires) ou exceptionnellement aujourd'hui par voie orale (2 mg/kg/j sans dépasser 200 mg/j), doses à adapter en fonction de l'âge [6] et du débit de filtration glomérulaire. Ces deux modes d'administration sont équivalents en termes d'efficacité dans l'induction de la rémission. La voie orale (dose cumulative de 16 g *versus* 8 g pour les perfusions en 3 mois) est associée à une plus grande fréquence d'effets secondaires, notamment de neutropénie, d'infections, d'infertilité et, à long terme, de néoplasies lorsque la dose cumulative dépasse 36 g. La possibilité que nous avons aujourd'hui de prescrire du rituximab rend cette éventualité thérapeutique exceptionnelle dans les pays développés.

Le rituximab s'est révélé aussi efficace que le cyclophosphamide dans le traitement d'induction des MPA et GPA à 6 mois dans deux essais contrôlés (RAVE et RITUXVAS), d'où son approbation par la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2011 en association avec les corticoïdes dans le traitement des formes sévères de MPA et GPA [7, 8]. Dans le sous-groupe de patients traités pour rechute, le rituximab semblait même supérieur au cyclophosphamide. Selon les recommandations du Groupe Français d'Étude des Vascularites [9], le rituximab peut être proposé à la place du cyclophosphamide en traitement de première intention des MPA sévères et des GPA, surtout chez la femme en âge de procréer, en cas d'antécédent de cystite et de cancer vésical. Le schéma d'administration de 375 mg/m$^2$/sem, pendant 4 semaines, utilisé dans les essais, est équivalent à celui de 1 g à J1 et J15. Le cyclophosphamide est encore préféré au rituximab en première intention dans les situations exclues des études, par exemple en cas de GEPA ou d'insuffisance rénale rapidement progressive avec créatininémie supérieure à 350 mmol/L. Un essai institutionnel (REOVAS) est en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance du rituximab en traitement d'induction des GEPA. Le rituximab doit être préféré dans le traitement des rechutes après un traitement d'induction par cyclophosphamide.

Des échanges plasmatiques (7 sur 2 semaines) associés au traitement d'induction peuvent être proposés chez les malades porteurs de formes sévères (glomérulonéphrites actives ou hémorragies intra-alvéolaires en particulier) ne répondant pas, ou trop tardivement, au traitement d'induction. L'étude PEXIVAS déterminera l'apport bénéfique de ces échanges en termes de survie et de fonction rénale à 3 ans.

En traitement d'entretien, les options thérapeutiques sont représentées par l'azathioprine (2 mg/kg/j), le méthotrexate (0,3 mg/kg/sem par voie orale ou injec-

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

table), le rituximab et, en dernier rang, le mycophénolate mofétil, moins efficace pour prévenir les rechutes. Le méthotrexate est à éviter en cas d'insuffisance rénale. En analyse multivariée, le principal facteur de risque de rechute était la présence d'anticorps anti-PR3 au diagnostic [10] et sa persistance à 12 mois dans l'essai MAINRITSAN. Une étude contrôlée [11] a montré qu'après un traitement d'induction par le cyclophosphamide, les malades avec MPA et GPA qui recevaient en traitement d'entretien du rituximab (5 perfusions de 500 mg à J0, J15 puis 3 tous les 6 mois) faisaient 5 fois moins de rechutes à 28 mois que ceux traités par l'azathioprine (2 mg/kg/j). Ces résultats se confirment à 60 mois. Un essai est en cours (MAINRITSEG) comparant le rituximab et l'azathioprine en traitement d'entretien des malades avec GEPA. Quelques soient les vascularites traitées, un certain nombre d'incertitudes persistent quant aux modalités du traitement d'entretien par rituximab (la dose optimale, le schéma d'administration et la durée du traitement), d'où les nombreux protocoles en cours du GFEV susceptibles de préciser ces points.

D'autres traitements peuvent aider à maintenir la rémission et à prévenir les récidives. L'association clotrimazole à la dose de triméthoprime 320 mg/j-sulfamethoxazole 1 600 mg/j, combinée au traitement d'entretien classique, pourrait diminuer la fréquence des récidives de la GPA. Cette association est également utilisée à dose plus faible (triméthoprime 160 mg-sulfaméthoxazole 800 mg, 3 j/sem) en prévention de la pneumocystose lorsque les lymphocytes TCD4+ sont inférieurs à 250/mm$^3$.

Le mépolizumab (anticorps monoclonal se liant à l'IL5 libre), utilisé en épargne cortisonique dans le traitement de l'asthme, pourrait avoir un intérêt similaire dans la GEPA. Un essai industriel international MIRRA promu par GSK est en cours ; il comporte deux bras (corticoïdes + placebo *versus* corticoïdes + mépolizumab) avec comme critère de jugement principal la prévention des rechutes. L'omalizumab n'a d'efficacité que chez les patients ayant un taux élevé d'IgE. Dans une étude rétrospective portant sur 17 malades ayant une GEPA réfractaire ou récidivante, une efficacité complète a été obtenue dans 35 % des cas, partielle dans 30 % et absente dans 35 % des cas [12]. La place des thérapeutiques de l'asthme reste encore à préciser au cours de la GEPA.

De nombreuses autres molécules sont en cours d'investigation : CCX168, inhibiteur du C5a récepteur, belimumab, abatacept…

On peut toutefois souligner que les progrès observés dans la prise en charge des vascularites à ANCA ont été autant la conséquence de la mise au point de stratégies thérapeutiques efficaces, de la prévention et du traitement des effets indésirables que de l'innovation thérapeutique.

En conclusion, le traitement des vascularites systémiques à ANCA a progressé ces dernières années, avec des taux de mise en rémission complète dépassant les 80-90 %. Les nouvelles molécules devront démontrer leur supériorité par rapport aux schémas plus anciens et faire la preuve, au travers d'études médico-économiques, de leur efficience.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol*, 2016;3:122-133.
2. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S *et al.* Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive and ANCA-negative patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): distinct patient subsets. *Arthritis Rheum*, 2016;68:2945-2952.
3. Vega LE, Espinoza LR. Predictors of poor outcome in ANCA-associated vasculitis (AAV). *Curr Rheumatol Rep*, 2016;18:70.
4. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R *et al.* French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*, 2011;90:19-27.
5. Guillevin L. Comment traiter une vascularite nécrosante ? *Presse Med*, 2012;41:1024-1030.
6. Pagnoux C, Quéméneur T, Ninet J *et al.* French Vasculitis Study Group. Treatment of systemic necrotizing vasculitides in patients aged sixty-five years or older: results of a multicenter, open-label, randomized controlled trial of corticosteroid and cyclophosphamide-based induction therapy. *Arthritis Rheum*, 2015;67:1117-1127.
7. Stone JH, Merkel PA, SEO P *et al.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2010;363:221-232.
8. Specks U, Merkel PA, Seo P *et al.* RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2013;369:417-427.
9. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B *et al.* French Vasculitis Study Group. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med*, 2013;42:1317-1330.
10. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau E *et al.* Long-term outcomes among participants in the WEGENT trial of remission-maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) or microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum*, 2016;68:690-701.
11. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A *et al.* French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2014;371:1771-1780.
12. Jachiet M, Samson M, Cottin V *et al.* French Vasculitis Study Group. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. *Arthritis Rheum*, 2016;68:2274-2282


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

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

## EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

### Classification des vascularites : le point de vue du dermatologue

- La définition de la périartérite noueuse systémique de la classification de Chapel Hill ne doit pas être appliquée aux atteintes cutanées.
- Certaines vascularites, comme la périartérite noueuse cutanée, ne correspondent à aucune entité de cette classification.
- Les vascularites urticariennes forment un spectre anatomoclinique continu sans qu'il y ait obligatoirement une hypocomplémentémie ou la présence d'anticorps anti-C1q.
- Les vascularites cutanées avec dépôts vasculaires d'IgA ne correspondent pas toutes à un purpura rhumatoïde. Elles peuvent être d'autres causes, notamment médicamenteuses.
- Les dépôts cutanés vasculaires d'immunoglobulines sont fréquents au cours des vascularites pauci-immunes avec anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

### Conduite à tenir devant une vascularite cutanée

- Chez l'adulte, seules les vascularites des golfeurs et les vascularites de contact ne justifient aucun examen complémentaire, en particulier histologique.
- Les causes infectieuses sont à rechercher prioritairement devant toute vascularite cutanée, notamment celles nécessitant un traitement spécifique.
- Les vascularites médicamenteuses, avec ou sans anticorps des cytoplasmes neutrophiles, sont des diagnostics d'élimination. Les tests cutanés médicamenteux ou les autres tests immunologiques *in vitro* n'ont pas d'intérêt pour déterminer la responsabilité du médicament.
- La périartérite noueuse cutanée a une évolution chronique, le plus souvent bénigne, émaillée de rechutes parfois favorisées par des épisodes infectieux. Une neuropathie sensitive localisée dans le territoire cutané atteint ne témoigne pas d'une évolution vers une périartérite noueuse systémique. Le traitement, non codifié, doit être adapté en fonction de la gravité de la maladie.
- Au cours des vascularites systémiques, les manifestations dermatologiques ont un intérêt majeur pour confirmer le diagnostic de vascularite mais un intérêt restreint pour établir le diagnostic précis de la vascularite.

### Aspects cliniques et thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques

- Les cryoglobulinémies sont définies par la présence persistante dans le sérum d'immunoglobulines (Ig) anormales qui ont la propriété de précipiter au froid et de se solubiliser à nouveau lors du réchauffement.
- Elles sont soit composées d'une immunoglobuline monoclonale (Ig de type I), soit liées à un complexe formé d'une immunoglobuline monoclonale reconnaissant le fragment constant des chaînes lourdes d'immunoglobulines polyclonales (Ig mixte de type II) ou formé entièrement d'immunoglobulines polyclonales (Ig mixte de type III).

# Le dossier – Vascularites de l'adulte

### Aspects cliniques et thérapeutiques des vascularites cryoglobulinémiques (suite)

- Les manifestations liées à une cryoglobulinémie de type I sont souvent la conséquence d'une "obstruction" mécanique intravasculaire alors que les manifestations des cryoglobulinémies mixtes sont souvent la conséquence d'une véritable vascularite à complexes immuns.
- Les principaux signes cliniques comprennent des signes cutanés (purpura, lésions ulcéro-nécrotiques), articulaires, neurologiques périphériques et rénaux (glomérulonéphrite membrano-prolifération).
- Une cryoglobulinémie de type I doit faire rechercher une hémopathie maligne (myélome ou lymphome B, notamment lymphoplasmocytaire) et une cryoglobulinémie mixte doit faire rechercher en premier lieu une hépatite C, puis une connectivite et un lymphome non hodgkinien B.

### Prise en charge des vascularites urticariennes hypocomplémentémiques

- La VUH est une vascularite systémique rare, caractérisée par des lésions urticariennes, une hypocomplémentémie et une atteinte d'organe variable, principalement articulaire et oculaire, plus rarement digestive, pulmonaire et rénale.
- Les anticorps anti-C1q sont détectés seulement chez la moitié des patients, alors que le taux abaissé ou effondré de C1q représente un marqueur plus sensible pour le diagnostic de VUH.
- L'hydroxychloroquine, la colchicine ou la dapsone représentent des traitements appropriés en première ligne compte tenu de leur excellent profil de tolérance et de leur efficacité similaire aux corticoïdes.
- En cas de maladie réfractaire, l'utilisation d'immunosuppresseurs conventionnels (l'azathioprine, le mycophénolate mofétil, voire le cyclophosphamide) associés aux corticoïdes à faible dose représente une option thérapeutique efficace.
- Le rituximab apparaît comme l'agent thérapeutique le plus efficace en cas d'atteinte d'organe sévère et/ou réfractaire, mais sa place dans la stratégie thérapeutique reste à définir.

### Traitements des vascularites associées aux ANCA

- Le traitement des vascularites à ANCA comprend un traitement d'induction pour contrôler la maladie, suivi d'un traitement d'entretien de 18 à 24 mois en prévention des récidives.
- Le traitement d'induction fait appel aux corticoïdes isolés en cas de formes peu sévères de polyangéite microscopique ou de granulomatose éosinophilique avec polyangéite, systématiquement associés à un immunosuppresseur (cyclophosphamide ou rituximab) en cas de granulomatose avec polyangéite ou des autres vascularites à ANCA de moins bon pronostic, réfractaires ou récidivantes.
- De nombreuses incertitudes persistent quant au meilleur traitement d'entretien. Le rituximab à 28 mois s'est révélé meilleur que l'azathioprine en termes de fréquence des rechutes dans un essai contrôlé ayant inclus des malades dont la granulomatose avec polyangéite ou la polyangéite microscopique avaient été traitées par du cyclophosphamide en induction. Plusieurs protocoles thérapeutiques du Groupe Français d'Étude des Vascularites sont en cours pour préciser la dose, le schéma d'administration et la durée du traitement d'entretien par rituximab.
- D'autres traitements sont également étudiés pour tenter de diminuer la dose totale prescrite de corticoïdes.

## Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

# Biologie de l'atopie : comment prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dermatite atopique

**Compte rendu rédigé par C. VELTER**
Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

**C'est dans le cadre des dernières *Journées Dermatologiques de Paris* (JDP) que le laboratoire Bioderma a organisé un symposium satellite placé sous la présidence du Pr F. Cambazard et consacré au thème suivant : *Biologie de l'atopie : comment prévenir l'apparition ou l'aggravation de la dermatite atopique*. Nous rapportons dans les lignes qui suivent les points forts des communications présentées.**

## Comment la barrière épidermique détermine la dermatite atopique

D'après la présentation du Pr Franck Boralevi (CHU, Bordeaux).

La dermatite atopique (DA) résulte d'une anomalie de fonctionnement de la barrière épidermique où plusieurs acteurs sont déterminants : la barrière épidermique en elle-même, l'environnement et les microbiotes cutané et digestif.

Le rôle de barrière épidermique est déterminé par de nombreux composants. La filaggrine participe à l'agrégation des filaments de kératinocytes et joue un rôle dans l'hydratation cutanée : une synthèse insuffisante ou déficiente de filaggrine sera associée à une perméabilité accrue de la barrière cutanée et à une xérose [1]. Les jonctions serrées et les desmosomes sont à l'évidence impliqués puisqu'ils participent physiologiquement à l'étanchéité de la peau. Par ailleurs, en élevant le pH cutané au niveau optimal pour l'activité des protéases, les savons et les détergents favorisent la desquamation et contribuent à l'altération de la barrière cutanée. On en rapproche l'augmentation de la perméabilité cutanée induite par les acariens et liée à leurs propriétés activatrices des protéases. Enfin, l'inhibition de la synthèse de la filaggrine liée à l'inflammation Th2 dégrade aussi la barrière épidermique [2].

L'altération de la barrière épidermique peut être mesurée par la perte insensible en eau qui est corrélée à la prévalence de la DA [3]. Une étude japonaise, menée chez des nouveau-nés à haut risque de dermatite atopique, a démontré que la probabilité de développer une DA dans la 1re année était plus élevée chez les nouveau-nés ayant une perte insensible en eau élevée mesurée dès 7 jours de vie [4]. Concernant la question du lien entre la fonction de barrière cutanée et le risque d'allergie alimentaire chez le nourrisson, des chercheurs ont observé, dans une cohorte de 1903 nouveau-nés, qu'une perte insensible élevée en eau à 2 jours de vie était un facteur prédictif d'une allergie alimentaire à 2 ans (OR : 4,1) [5].

Des altérations de la barrière épidermique existent dans la peau de patients atteints de DA, même en dehors des lésions et même avant le développement de la DA.

# Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

## Dysbiose : mythe ou réalité ?

D'après la présentation du Pr Pierre Vabres (CHU, Dijon).

Le microbiome humain évolue tout au long de la vie et selon les pathologies. Les outils bio-informatiques modernes, permettant de caractériser l'arbre phylogénique du microbiome de l'hôte, ont permis de montrer que les germes retrouvés étaient différents selon les zones anatomiques – muqueuse, revêtement cutané, cuir chevelu ou encore tube digestif –, chacun contenant une proportion variable de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ou d'*Actinobacteria*. Cette variabilité intra-individuelle selon le site est aussi inter-individuelle, chaque individu ayant un microbiote spécifique qui lui est propre.

Le concept de dysbiose correspond à une mauvaise adaptation entre l'hôte et son microbiome, aboutissant à une perturbation de sa composition. De nombreux facteurs vont influencer ces modifications : âge, sexe, hormones, pilosité, pH, application de cosmétiques, prises médicamenteuses, hygiène corporelle ou mode de vie. L'hypothèse de certains auteurs est que la dysbiose serait à l'origine des poussées de DA au cours desquelles est retrouvée une perte de la diversité du microbiome. C'est ainsi que les zones habituellement touchées dans la DA sont très riches en *Firmicutes*, espèce à laquelle appartient le *Staphylococcus*.

Pourtant, Kennedy *et al.* ont montré qu'une colonisation précoce par des staphylocoques commensaux à l'âge de 2 mois était associée à un risque faible de développer une DA à 1 an. La colonisation par *Staphylococcus* n'est en réalité retrouvée que lors de l'apparition de la DA [6]. La présence de staphylocoques commensaux préviendrait l'implantation du *Staphylococcus aureus via* la stimulation de l'immunité innée et celle des *toll-like* récepteurs. Des chercheurs asiatiques ont montré que le microbiome des sujets atopiques en poussée comportait plus de *Streptococcus* produisant des cytokines inflammatoires, plus de *Gemella* et moins de *Dermacoccus* (produisant des molécules protectrices) [7]. De plus, toujours dans ce travail, les auteurs ont rapporté un effondrement de certains types de *Malassezia* chez les patients en poussée.

La dysbiose favorise les bactéries qui alcalinisent le pH cutané par la production d'ammoniac, ce qui, comme nous l'avons vu précédemment, altère la barrière épidermique et favorise la DA. Ainsi, pourrait se créer un véritable cercle vicieux : la xérose favoriserait certaines espèces du microbiome cutané, créant de la dysbiose – condition favorable au *Staphylococcus* – à l'origine d'une mauvaise stimulation de l'immunité innée et de l'altération de la barrière épidermique, l'ensemble conduisant à une augmentation de la fréquence des poussées [7].

## Dermatite atopique et prévention, où en est-on ?

D'après la présentation du Dr Sébastien Barbarot (CHU, Nantes)

Les stratégies de prévention de la DA sont multiples et variées (***fig. 1***). Sur la base de certaines études, il faudrait intervenir le plus tôt possible, voire au moment de la grossesse. Quelques travaux sur des populations souffrant de famine ont, en effet, montré que la santé de l'enfant était influencée par l'âge gestationnel au moment de la carence [8]. Les premiers mois de vie et de grossesse seraient donc essentiels pour la prévention et il existe plusieurs déterminants sur lesquels agir pour prévenir l'apparition de la DA.

Zolkipli *et al.* ont montré, chez 111 enfants de moins de 1 an, qu'une désensibilisation orale pendant 1 an permettait une réduction de 16 % du risque de sensibilisation "globale" chez les sujets jugés à risque, mais qu'il n'y avait pas, en revanche, d'effet sur la DA [9]. Une étude anglaise récente sur la dureté de l'eau a indiqué que la probabilité de DA à 3 mois chez des sujets atteints d'une mutation de la filaggrine était linéairement corrélée à la dureté de l'eau [10]. Un autre travail suggère qu'une exposition aux antibiotiques après la naissance augmenterait le risque de DA jusqu'à 40 % et qu'il y aurait 7 % d'augmentation de ce risque pour chaque nouvel antibiotique administré pendant la première année de vie [11]. À l'inverse, les prévalences de l'asthme et de la DA sont plus faibles chez les enfants vivant à la campagne [12] et chez ceux dont les mères étaient entourées d'animaux pendant leur grossesse. Il existerait même une corrélation positive entre le nombre d'animaux et la diminution du risque de DA [13]. Enfin, une méta-analyse a montré que les probiotiques (bactéries non pathogènes ayant un effet bénéfique sur la santé) administrés en préventif réduisaient le risque de DA d'environ 20 % [14].

La prévention de la dermatite atopique passe, bien sûr, par l'hydratation cutanée. Deux études notables, l'une américaine et l'autre japonaise, ont ainsi montré, en comparant deux groupes d'enfants recevant ou non des émollients appliqués dès la naissance, une diminution du risque de DA dans le groupe

# C'EST DANS LA PEAU

QUE BIODERMA A TROUVÉ
LA SOLUTION POUR RECONSTRUIRE
SA BARRIÈRE PROTECTRICE.
DURABLEMENT.

## Atoderm Intensive Baume

LE SOIN INTENSÉMENT ANTI-DÉMANGEAISONS
ET DERMO-CONSOLIDANT
ULTRA-APAISANT ULTRA-NOURRISSANT

TIRAILLEMENTS + SÉCHERESSE

**-80%***

**à 21 jours**

* Moyenne pour toute population après 21 jours sur 1759 sujets. Étude phase 4.
NAOS France, SAS au capital de 10 091 400€, RCS Lyon 817 485 725,
75 Cours Albert Thomas 69003 Lyon CV-AB[0038] Janv 2017

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

# Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

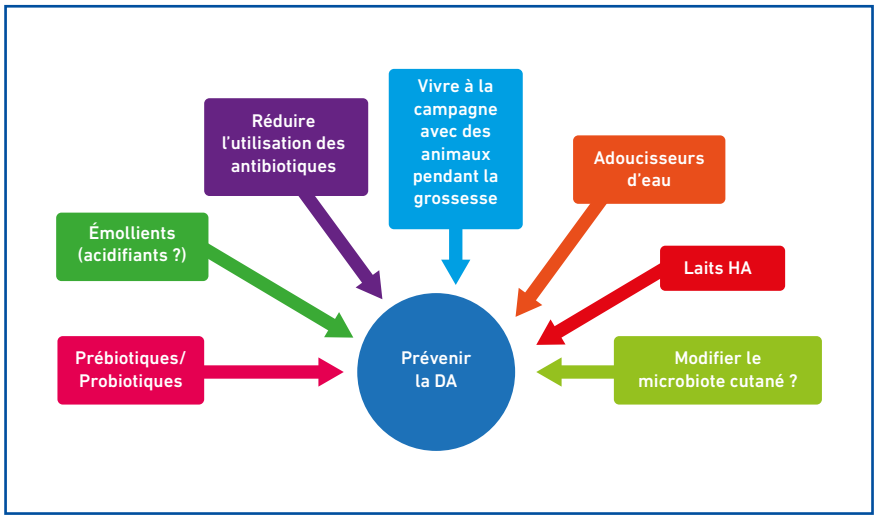



**Fig. 1 :** Stratégies de prévention de la dermatite atopique.

émollients. Chez les petits Américains, les auteurs rapportent une réduction relative du risque de DA à 6 mois de 50 % (IC 95 % : 0,28-0,9 ; p = 0,017) et, chez les petits Japonais, de 52 % à 8 mois (IC 95 % : 0,27-0,86 ; p = 0,012 [15, 16]. Cependant, la stabilité et la pérennité de ces résultats devront être confirmées par l'étude en cours, la BEEP *study*.

Par ailleurs, des travaux sont en cours pour savoir si la prévention de la DA pourrait avoir un effet sur la prévention de la marche atopique. En effet, sur un modèle murin prédisposé à la marche atopique, l'application d'un topique diminue les manifestations inflammatoires et l'évolution vers l'asthme [17].

## Reconstruction biologique de la peau dans la dermatite atopique

D'après la présentation du Dr Éric Jourdan (Laboratoire Bioderma, Lyon).

La prévalence de la DA a été multipliée par 3 en 30 ans et elle atteindrait aujourd'hui entre 20 et 25 % des enfants. La composante génétique est indiscutable : en effet, avec un parent atopique, le risque d'avoir un enfant atopique est de 50 % et, avec deux parents atopiques, ce risque est de 70 à 80 %.

Les déficits en protéines (filaggrine, involucrine), la prolifération du *Staphylococcus aureus* qui augmente la réponse inflammatoire, et le déficit en lipides (céramides, sphingosines et acides gras polyinsaturés) représentent les principales cibles physiopathologiques sur lesquelles il est possible d'agir pour limiter la maladie.

La crème émolliente Atoderm Intensive, développée par le laboratoire Bioderma, forme un film biomimétique à la surface de la peau pour un effet immédiat et reconstruit biologiquement la barrière cutanée pour un effet durable en bloquant la pénétration des allergènes, en luttant contre la xérose et en prévenant l'adhésion du *S. aureus*.

**Ces propriétés ont été validées par trois études cliniques :**

**>>>** Dans la première, Atoderm Intensive Baume a été prescrit, pendant 28 jours, à 20 nourrissons et enfants ayant une peau sèche ou très sèche et des antécédents familiaux de DA, à raison de 2 applications/jour sur le corps et le visage sauf une jambe (zone témoin choisie de façon randomisée). L'évaluation de la réparation de la barrière cutanée a été réalisée par visualisation *in situ* grâce à la microscopie confocale par laser et les lipides intercornéocytaires de même que les longueurs des chaînes lipidiques (céramides 1, 3 et 6, cholestérol) ont été mesurés *in vivo*. La microscopie confocale par laser a montré qu'Atoderm reconstruit la barrière cutanée défaillante (lipides + protéines) pour étanchéifier la peau. De même, le volume des lipides du ciment augmente de 17 % (lipides totaux : 17 % ; céramide 6 : 14 %) témoignant de la reconstruction biologique de la fonction barrière [18].

**>>>** La deuxième étude, contrôlée, randomisée, double aveugle *versus* émollient, menée sur 2 groupes de 65 nourrissons et enfants ayant une peau sèche ou très sèche et des antécédents familiaux de dermatite atopique, a évalué Atoderm Intensive Baume à raison de 2 applications/jour sur le corps et le visage pendant une durée de 6 mois. L'analyse des résultats montrait, *versus* émollient, une amélioration continue des scores de qualité de vie de 89 % et une diminution significative du nombre de poussées de DA et de leur intensité de 49 % [19].

**>>>** Enfin, une troisième étude a évalué l'intérêt d'Atoderm Intensive Baume chez 1 759 sujets ayant une DA en poussée ou une peau très sèche avec démangeaisons. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique, réalisée

# Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

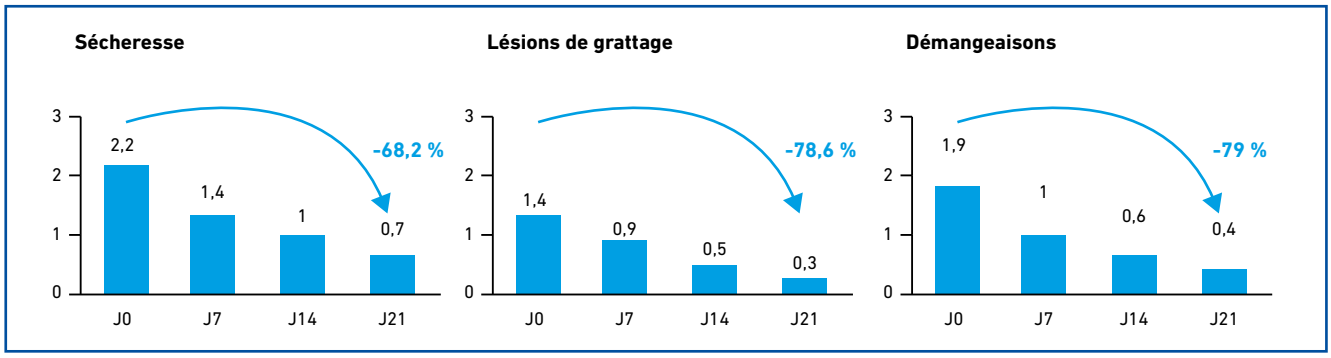



**Fig. 2 :** Résultats sur les signes cliniques de la DA.

par 810 dermatologues et pédiatres français, entre novembre 2014 et juin 2015. Le médecin réalisait un examen clinique initial et prescrivait éventuellement un traitement médical et le patient remplissait un questionnaire à son domicile à J7, J14 et J21. Les auteurs de ce travail ont montré qu'Atoderm Intensive Baume, en association aux dermocorticoïdes, aidait à réduire de manière significative les signes cliniques de la DA ($p < 0,001$) dès J7 (***fig. 2***) et diminuait de manière également significative les signes cliniques de la peau très sèche et des démangeaisons ($p < 0,001$) dès J7. Les patients rapportaient une amélioration globale de l'état de leur peau pour 97,1 % d'entre eux, une texture agréable (98,3 %) et une facilité d'application (98,5 %). Enfin, la tolérance a été jugée très satisfaisante [20].

## BIBLIOGRAPHIE


1. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR *et al.* Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*, 2007;39:650-654.
2. Howell MD, Kim BE, Gao P *et al.* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124(3 Suppl 2): R7-R12.
3. Boralevi F, Hubiche T, Léauté-Labrèze C *et al.* Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants - determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy*, 2008;63:205-210.
4. Horimukai K, Morita K, Narita M *et al.* Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. *Allergol Int*, 2016;65:103-108.
5. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C *et al.* Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137: 1111-1116.
6. Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO *et al.* Skin microbiome before development of atopic dermatitis: Early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. pii:S0091-6749(16)30893-4.
7. Chng KR, Tay ASL, Li C *et al.* Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol*, 2016;1:16106.
8. Barker DJ, Thornburg KL. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol*, 2013 ;56:511-519.
9. Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V *et al.* Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1541-1547.
10. Perkin MR, Craven J, Logan K *et al.* Association between domestic water hardness, chlorine, and atopic dermatitis risk in early life: A population-based cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:509-516.
11. Tsakok T, McKeever TM, Yeo L *et al.* Does early life exposure to antibiotics increase the risk of eczema? A systematic review. *Br J Dermatol*, 2013;169:983-991.
12. Ege MJ, Mayer M, Normand AC *et al.* Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med*, 2011;364:701-709.
13. Roduit C, Wohlgensinger J, Frei R *et al.* Prenatal animal contact and gene expression of innate immunity receptors at birth are associated with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;127:179-185.
14. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F *et al.* Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*, 2012;23:402-414.
15. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM *et al.* Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
16. Horimukai K, Morita K, Narita M *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:824-830.
17. Lee HJ, Lee NR, Jung M *et al.* Atopic March from Atopic Dermatitis to Asthma-Like Lesions in NC/Nga Mice Is Accelerated or Aggravated by Neutralization of Stratum Corneum but Partially Inhibited by Acidification. *J Invest Dermatol*, 2015;135:3025-3033.
18. Etude conduite en Allemagne en 2013 avec Proderm.
19. Gayraud F, Sayag M, Jourdan E. Efficacy and tolerance assessment of a new type of dermocosmetic in infants and children with moderate atopic dermatitis. *J Cosmet Dermatol*, 2015;14:107-112.
20. Étude Phase IV France 2015-2016, Direction scientifique Bioderma.


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

## Interview

# Cancer, psoriasis et traitements du psoriasis en 12 questions

**Une interview de E. BEGON[1] et E. ARCHIER[2]**

**Psoriasis et cancer. Cancer et psoriasis. Cette question ne vient pas naturellement à l'esprit. Pourtant, au travers de la prise en charge de plus en plus complexe de cette affection, par le biais des effets secondaires potentiels des molécules utilisées, cette question s'impose de plus en plus souvent dans notre pratique.**
**Qu'il s'agisse des traitements les plus anciens (photothérapie) ou les plus modernes (biothérapies), la problématique des cancers au cours du psoriasis est devenue une question récurrente. Quel risque néoplasique encourt un patient traité par telle ou telle molécule ? Comment le prévenir, le dépister, le diminuer ? C'est notamment l'objet de cet article qui est présenté au lecteur à la façon d'une interview en 12 questions essentielles.**

### Existe-t-il un risque plus élevé de cancer solide ou d'hémopathie au cours du psoriasis ?

Le psoriasis, plus qu'une maladie de peau, est une maladie inflammatoire globale faisant intervenir plusieurs interleukines impliquées dans les différentes étapes de la carcinogénèse (transformation cellulaire, prolifération, angiogénèse).

Une prévalence plus élevée de cancers solides a été observée dans certaines maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde (PR) ou la maladie de Crohn. Toutefois, l'association psoriasis et cancer reste controversée.

Les nombreuses études rétrospectives à ce sujet sont contradictoires. Elles peinent notamment à déterminer si le risque néoplasique un peu plus élevé observé est attribuable au psoriasis lui-même ou plutôt aux comorbidités et habitus (tabagisme, surpoids, prise d'alcool) ainsi qu'aux traitements reçus (photothérapie, ciclosporine). Or, on sait la prévalence élevée de la consommation d'alcool et de tabac chez les patients psoriasiques.

L'exposition à ces deux facteurs de risque contribue donc très probablement au léger surrisque de cancer solide observé, notamment de néoplasie des voies aérodigestives supérieures et du poumon au cours du psoriasis [1].

S'agissant du rôle des traitements, il existe une corrélation forte entre risque de carcinome spinocellulaire et photothérapie, débutant notamment après une exposition cumulative supérieure à 150 séances [2]. Le risque est très élevé au-dessus de 350 séances et persiste longtemps après leur arrêt. Le risque accru de mélanome après photothérapie est moins significatif et plus controversé ; il n'apparaît que si la dose cumulative de puvathérapie est importante. Plusieurs études négatives montrent l'absence de rôle délétère du méthotrexate (MTX) et de la ciclosporine quant au risque de néoplasie solide.

Seul le risque de lymphome apparaît légèrement augmenté sous méthotrexate, mais il existe un biais de confusion possible avec les lymphomes T cutanés psoriasiformes. Pour la ciclosporine seule, un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire est montré, surtout lorsqu'elle est associée à la photothérapie et à d'autres immunosuppresseurs.

### Existe-t-il un risque de néoplasie solide ou hématologique plus élevé au cours du psoriasis traité par biothérapie ?

Le risque néoplasique a été particulièrement surveillé depuis l'introduction des biothérapies anti-TNF, notamment du fait de l'action antitumorale de cette cytokine pro-inflammatoire

(*Tumour necrosis factor*). L'interaction du TNF et des processus de carcinogénèse est en fait plus complexe et ambiguë que le nom de cette cytokine ne le laisse à penser [3]. Dans plusieurs pays, durant de longues années, de larges études de cohorte ont analysé l'incidence des cancers solides en comparant les patients traités par anti-TNF et ceux traités par d'autres immunosuppresseurs ou en se fondant sur les registres en population générale. Le risque de cancer ne semble pas être augmenté en cas d'anti-TNF utilisé seul, sans traitement immunosuppresseur concomitant.

Toutes les études menées à ce jour sur ce sujet se sont révélées négatives en dehors du risque de cancer cutané. Par exemple, dans une méta-analyse de 71 essais mondiaux portant sur l'adalimumab (23 458 patients) et comprenant 3 010 patients psoriasiques, le risque d'événement pour 100 patients traités pendant 1 an est de 0,2 pour les cancers, hors cancers cutanés (risque équivalent à celui de la population générale) [4].

## Quelles investigations à la recherche d'une néoplasie avant prescription d'une biothérapie ?

Les investigations avant introduction d'une biothérapie visent non seulement à rechercher une infection latente mais également une néoplasie non diagnostiquée. Les investigations seront adaptées à l'âge, au sexe et aux habitus. Elles ne diffèrent pas de celles recommandées par le 3e Plan cancer pour la population tout-venant. Elles incluent donc une mammographie tous les 2 ans après 50 ans, un frottis cervicovaginal tous les 3 ans entre 25 et 65 ans, et un Hemoccult tous les 2 ans entre 50 et 74 ans. Tout autre examen sera orienté par la clinique : examen ORL chez le fumeur, coloscopie en cas d'antécédent familial de cancer du colon, etc. L'examen cutané de dépistage sera attentif.

## Existe-t-il un surrisque de cancer cutané sous biothérapie ?

Si, comme nous l'avons vu, le surrisque de néoplasie solide hors dermatologie peut être considéré comme nul ou très faible, il n'en est pas de même pour les cancers cutanés [5]. Le dermatologue est ainsi au premier plan concernant l'examen attentif de ses propres patients psoriasiques mais également la surveillance des anti-TNF prescrits par d'autres spécialités.

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce surrisque n'existe pas uniquement dans le psoriasis/rhumatisme psoriasique par le biais éventuel de la recherche d'exposition solaire et de la photothérapie. Un surrisque faible de carcinome cutané hors mélanome a été montré dans une large étude de cohorte menée sur 15 789 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, en particulier ceux traités par anti-TNF (*hazard ratio* global de 1,19 et *hazard ratio* sous anti-TNF très significatif de 1,97) [6]. Un surrisque de mélanome invasif est également observé dans cette population [7].

## Sachant ce risque un peu plus élevé de cancer cutané sous biologiques, devons-nous réfléchir autrement à la succession des traitements ? Comment surveiller nos patients ?

Sans doute devons-nous sortir de nos schémas habituels de progression et d'intensification thérapeutique chez les patients de phototype à risque. Un jeune patient traité actuellement pour un psoriasis modéré à sévère recevra probablement une biothérapie au cours de son suivi. Le risque cumulatif de la ciclosporine et de la photothérapie vis-à-vis du cancer cutané est donc à considérer. Afin d'assurer ce dépistage cutané, nous devons surveiller nos patients annuellement, et tous les 6 mois lorsqu'ils sont particulièrement à risque (phototypes I-II, puvathérapie, ciclosporine).

## Que faire en cas de survenue d'un cancer cutané sous biothérapie ?

L'attitude dépend bien évidemment du type de cancer. En cas de carcinome basocellulaire, le traitement pourra être poursuivi après traitement chirurgical du carcinome. En cas de carcinome spinocellulaire, aucune attitude simple ne peut être proposée. La reprise d'un traitement tiendra compte des critères de mauvais pronostic (topographie, invasion en profondeur, type histologique, engainements périnerveux…) et requerra l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'oncodermatologie.

Le mélanome est la situation la plus problématique. On sait le lien de ce cancer avec l'immunité : le TNF a été utilisé comme agent antinéoplasique dans les chimiothérapies sur membre isolé perfusé, et les immunothérapies anti-CTLA4 et anti-PD1 sont le traitement actuel des formes métastatiques *BRAF* sauvages ou *BRAF* mutées après l'échec de la bithérapie ciblée. Les recommandations du CRI (Club Rhumatismes et Inflammations) incitent à la plus grande prudence dans le cas du mélanome, cancer à haut risque de micrométastases sans traitement curatif au stade IV. Mais aucune attitude rigide n'est proposée selon l'indice de Breslow dans ces recommandations. Si le mélanome *in situ* n'est pas une contre-indication formelle, le mélanome invasif est probablement une contre-indication formelle à vie au vu de la balance bénéfice/risque car nous n'avons que peu de données sur son potentiel évolutif sous traitement selon l'indice de Breslow ou l'ancienneté de la lésion.

# Interview

## Si un patient éligible à une biothérapie a un antécédent de cancer solide, quel délai faut-il respecter entre la rémission du cancer et l'introduction d'une biothérapie ? Et les cancers sont-ils tous les mêmes ? Devons-nous être plus stricts pour les cancers à risque de micrométastases (mélanome, cancer du sein) ?

En cas d'antécédent de cancer solide depuis moins de 5 ans (hors carcinomes cutanés), l'instauration d'un traitement par anti-TNF n'est pas recommandée. Cependant, en cas de cancer localisé, en l'absence d'alternative thérapeutique, son instauration pourra se discuter en accord avec le spécialiste concerné ou un cancérologue et après information du patient.

En cas d'antécédent de cancer solide depuis plus de 5 ans et présumé guéri, il est possible d'instaurer un traitement anti-TNF. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de ce traitement en cas de cancer à fort risque de micrométastases (cancer du sein et mélanome notamment, *cf. ci-dessus*).

## Quelle attitude avoir si un cancer survient au cours d'un traitement par anti-TNF ?

En cas de découverte d'un cancer solide sous anti-TNF, l'arrêt de l'anti-TNF est recommandé (hors basocellulaire). La reprise du traitement anti-TNF est contre-indiquée dans les 5 ans suivant la mise en rémission du cancer. Cependant, en cas de cancer localisé et en l'absence d'alternative thérapeutique, sa reprise avant ce délai pourra se discuter en accord avec le spécialiste concerné ou un cancérologue et après information du patient (recommandations du CRI) [8].

## Existe-t-il des études qui nous informent sur le risque de récidive chez des patients traités par biologiques et ayant eu un cancer dans le passé ?

Quelques études se sont interrogées à ce sujet. Les résultats sont rassurants dans une étude suédoise de cohorte comparant les patientes avec antécédent de cancer du sein selon qu'elles sont ou non traitées par anti-TNF pour leur polyarthrite rhumatoïde. Il n'existait pas, dans cette population de 240 patientes suivies en moyenne pendant 5 ans, de surrisque de récidive de cancer du sein [9].

Le registre allemand RABBIT portant sur la polyarthrite rhumatoïde n'a pas mis en évidence de différence en cas d'antécédent néoplasique chez les patients, qu'ils soient traités par anti-TNF ou par d'autres immunomodulateurs (DMARDs [*Disease-modifying antirheumatic drugs*]) [10]. Le registre anglais qui a étudié 293 patients traités pour une polyarthrite rhumatoïde avec antécédent de néoplasie depuis plus de 5 ans aboutit à la même conclusion avec un recul de suivi de 3 ans [11].

## Nous avons parlé du risque de cancer et des biothérapies anti-TNF, mais qu'en est-il de la biothérapie anti-Il12/23 ustékinumab ? A-t-elle un profil de tolérance différent ?

L'ustékinumab agit plus en aval, principalement sur la voie des lymphocytes Th17. Par son respect de la boucle d'activation du TNFα, il pourrait théoriquement avoir un moindre impact sur l'immunité antitumorale. Les études prospectives de tolérance à long terme issues des études princeps ne montrent aucun signe d'alerte concernant les néoplasies solides, y compris les cancers cutanés [12]. Mais ces résultats sont en partie biaisés car aucun patient avec néoplasie antérieure n'était inclus. Plus informatif est le registre américain en vie réelle PSOLAR portant sur plus de 12 000 patients suivis depuis plus de 8 ans (plus de 4 000 recevant l'ustékinumab) qui ne montre également aucun surrisque [13].

Contrairement aux anti-TNF, il n'est pas mentionné de contre-indication à l'instauration d'un traitement par ustékinumab en cas d'antécédent de cancer dans la RCP du produit. Cependant, la prudence reste de mise et, dans l'état actuel des connaissances, il ne semble pas légitime de prescrire l'ustékinumab chez un patient ayant un antécédent néoplasique datant de moins de 5 ans.

## Le MTX est il contre-indiqué en cas de cancer solide récent ?

Le méthotrexate (MTX) est un agent antinéoplasique utilisé notamment à fortes doses dans les hémopathies lymphoïdes. Une molécule qui lui est très proche – le pemetrexed Alimta – est utilisée dans le cancer bronchique. Plusieurs études n'ont pas mis en évidence d'effet délétère vis-à-vis des néoplasies solides. Le méthotrexate n'est pas contre-indiqué en cas d'antécédent de cancer solide ou d'hémopathie même récente. En accord avec l'oncologue traitant ou l'onco-hématologue, il peut même être fréquemment prescrit pour la prise en charge d'un psoriasis sévère chez un patient ayant une néoplasie évolutive.

## Dans le cas où les investigations préthérapeutiques mettent en évidence une gammapathie monoclonale, les biothérapies sont-elles contre-indiquées ?

La découverte fortuite d'un pic monoclonal sans autre signe de myélome (gammapathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) est fréquente : elle concerne 3 % des sujets

de plus de 50 ans. Le risque d'évolution vers un myélome est estimé à 1 % par an. Une étude rétrospective sur l'impact des biologiques dans la survenue ou l'aggravation d'une MGUS a été menée par le Groupe d'Études Multicentriques (GEM) de ResoPso et a inclus 443 patients [14]. Les résultats de cette étude sont rassurants. Il n'existe pas d'évidence d'un impact des biothérapies anti-TNF et anti-IL12/23 sur l'apparition de gammapathies monoclonales ou leur profil évolutif. Suivant les recommandations du CRI, il est préconisé de réaliser une électrophorèse des protides sériques avant l'introduction d'une biothérapie. En cas de survenue d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée stable, il pourra être justifié de poursuivre l'anti-TNF, en concertation avec l'hématologue. Une électrophorèse des protides sériques sera contrôlée régulièrement chez les patients porteurs d'une gammapathie monoclonale.

[1] Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.
[2] Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Poupard C, Brenaut E, Horreau C *et al.* Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27 Suppl 3:36-46.
2. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:553-562
3. Lebrec H, Ponce R, Preston BD *et al.* Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk. *Curr Med Res Opin*, 2015;31:557-574.
4. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB *et al.* Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:517-524.
5. Raashou P, Simard JF, Holmqvist M *et al.* ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanome: nationwide popualtion based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*, 2013;346:f1939.
6. Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F. Skin cancer, rheumatoid arthritis and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*, 2005;32:2130-2135.
7. Raashou P, Simard JF, Asker Hagelberg C *et al.* ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ*, 2016;352:i262.
8. Goëb V, Ardizzone M, Arnaud L *et al.* Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de Santé. *Revue du Rhumatisme*, 2013;80:459-466.
9. Raashou P, Frisell T, Askling J. ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:2137-2143.
10. Strangfeld A, Hierse F, Rau R *et al.* Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. *Arthritis Res Ther*, 2010;12:R5.
11. Dixon WG, Watson KD, Lunt M *et al.* Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res* (Hoboken), 2010;62:755-763.
12. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K *et al.* Long term safety of ustekinumab in patient with moderate to severe psoriasis: final results from 5 years follow up. *Br J Dermatol*, 2013;168: 844-854.
13. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
14. Liegeon AL, Mahe E, Begon E *et al.* GEM RESOPSO. Development of monoclonal gammopathy under biotherapy in psoriasis: a French multicenter retrospective study. *Eur J Dermatol*, 2016; 26:75-81.

E. Begon a déclaré des conflits d'intérêts avec les laboratoires Pfizer, Abbvie, Janssen, Novartis et Celgène. E. Archier a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

## Peau et lasers

# Les traitements par laser sont-ils contre-indiqués durant la grossesse ?

**T. FUSADE[1], B. PUSEL[2], H. CARTIER[3]**
[1] Cabinet de Dermatologie, PARIS.
[2] Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.
[3] Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

Durant les consultations devant déboucher sur un acte laser, il est une question qui revient de façon traditionnelle, récurrente, souvent entretenue par des "on-dit" glanés çà et là : y a-t-il une contre-indication à effectuer un traitement laser durant la grossesse ?

Certes, la question est légitime dans une France traumatisée par des affaires multiples où la recherche d'un responsable est érigée en sport national, dans un pays où le principe de précaution est inscrit dans la constitution depuis 2005 (dans la charte de l'environnement…). Dans un réflexe épidermique, la réponse que s'impose le praticien est souvent de ne pas effectuer de traitement en période de grossesse. Comme malheureusement de plus en plus souvent dans notre activité, et en dehors de toute rationalité, nous cherchons ainsi à éviter des mises en cause de nos choix par la solution la plus simple : l'évitement. Cette attitude est d'ailleurs quasiment institutionnalisée par certains sites d'information médicaux privés, laissant ainsi le risque d'ériger en dogme une simple idée reçue.

À l'époque où des interventions chirurgicales fœtales *in utero* deviennent une hyperspécialisation de la discipline obstétricale, quelle raison médicale, physique, devrait conduire à cette contre-indication de nos traitements durant une grossesse en cours ? Pourquoi l'utilisation de lasers à usage cutané serait-elle interdite pendant la grossesse ?

**Pour répondre à ces questions, commençons par des évidences :**

Sur l'ensemble du spectre dans lequel émettent les lasers disponibles – c'est-à-dire des ultraviolets jusqu'aux infrarouges en balayant dans l'intervalle l'ensemble du spectre lumineux – aucune longueur d'onde n'est connue pour altérer le cours de l'embryogenèse puis de la maturation fœtale en étant utilisée sur les téguments maternels.

La courbe de diffusion transcutanée de la lumière visible en fonction de la longueur d'onde montre que la pénétration s'avère assez modeste puisqu'elle part de 0,5 mm de profondeur pour la longueur d'onde correspondant au violet pour culminer à 4 mm à l'autre extrémité du spectre en se rapprochant des infrarouges. On pourra d'ailleurs remarquer qu'à titre thérapeutique nous aimerions souvent avoir un peu plus de pénétration pour être moins limités dans nos objectifs de traitement !

Dès ces premières constatations, une remarque s'impose : que pourrions-nous par exemple appréhender (en restant cartésiens) comme effet néfaste sur la gestation d'un traitement par laser à colorant pulsé de la rosacée d'une patiente enceinte ? Le faisceau est focalisé sur le visage, à près de 50 cm de la zone abdominale ; les vêtements de la patiente constituent autant de couches optiquement protectrices rendant l'irradiance lumineuse abdominale moins importante qu'en étant exposée sur une plage au soleil.

Notre propos étant d'amener le lecteur à un raisonnement lui paraissant logique, partons maintenant à la recherche de références dans les entrailles de PubMed.

Vous l'aurez deviné, la recherche par plusieurs mots-clés d'articles liant un traitement laser cutané et une complication gestationnelle reste… totalement vide, ce qui, à ce stade de notre démonstration, ne nous étonnera pas.

En revanche, on retrouve une référence rapportant un traitement par laser fractionné pratiqué sur l'abdomen d'une patiente enceinte de 3 mois. Ce traitement était motivé par des douleurs sur des cicatrices abdominales anciennes soumises à des tensions induites par l'expansion cutanée liée à la croissance utérine. Un traitement par laser fractionné ablatif (émettant dans les infrarouges) permettait d'obtenir l'amélioration des symptômes. L'abstract se conclut d'ailleurs par cette phrase, "*No complications were observed, and the patient delivered a healthy newborn at term*", ce qui ne manquera pas de nous rassurer.

Les progrès médicaux ont débouché il y a quelques années sur des traitements pratiqués *in utero*. Le syndrome transfuseur-transfusé est une complication dramatique des grossesses gémellaires monochoriales. Cette pathologie naît de la présence d'anastomoses artério-veineuses anormales placentaires engendrant un trappage vasculaire par l'un des deux jumeaux aux dépens de l'autre. De pronostic très sombre, avec près de 90 % de mortalité et une morbidité importante pour les enfants survivants, le pronostic a été transformé par l'avènement du laser YAG utilisé par voie endoscopique pour supprimer ces anastomoses vasculaires. Certes, la technique peut parfois provoquer des avortements spontanés comme pour toute chirurgie *in utero*, mais les équipes entraînées voient leurs interventions couronnées d'un taux de succès de l'ordre de 80 %… Par ailleurs, si l'on veut être parfaitement exhaustif sur ce sujet, notons qu'un cas de brûlure cutanée fœtale au cours de ce type d'intervention a été rapporté dans *Burns* en 1998, brûlure conclue par une cicatrisation complète observée à la naissance de l'enfant vivant.

La notion de contre-indication se résume donc plutôt à un pétard mouillé, mais elle permet en revanche de développer la notion, certes subjective, de confort plutôt que celle de risque.

Confort de l'enfant d'abord : si la maturation oculaire se poursuit durant toute la grossesse, on considère que la différenciation des photorécepteurs cônes et bâtonnets est établie au 5e mois de gestation. Bien que, là non plus, rien n'ait été publié, on peut éventuellement imaginer avoir des réserves à soumettre l'enfant à des stimulations lumineuses intenses par diffusion photonique dans le cadre d'un traitement de l'abdomen ou de la région génitale maternels par un laser émettant dans le spectre visible (laser YAG-KTP, colorant pulsé ou Alexandrite, par exemple).

Confort de la mère ensuite, que nous aurons souvent des scrupules à faire installer sur notre table laser au bout de quelques mois de grossesse.

En conclusion, en ce qui concerne les lasers cutanés, revendiquons haut et fort notre expertise et ne laissons pas des arguments non scientifiques envahir nos discours en créant des précédents.

Oui, les traitements laser sont possibles durant la grossesse. Tout en laissant notre bon sens dicter nos choix, n'allons pas, nous dermatologues, alimenter des craintes injustifiées à ranger définitivement dans le sac des peurs inconscientes de nos patients au même titre que "les lasers donnent le cancer".

## POUR EN SAVOIR PLUS


- Mordon S. "Profondeur de pénétration de la lumière dans la peau" *in* "Interactions laser-tissu". *Les Lasers en dermatologie*, Ed. Doin, 2011, p. 8.
- Cox JA, Dainer M, Shumaker PR. Ablative fractional laser resurfacing for abdominal scar contractures in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2015;125:924-926.
- Maggio L, Carr SR, Watson-Smith D *et al.* Iatrogenic Preterm Premature Rupture of Membranes after Fetoscopic Laser Ablative Surgery. *Fetal Diagn Ther,* 2015;38:29-34.
- Stone CA, Quinn MW, Saxby PJ. Congenital skin loss following Nd:YAG placental photocoagulation. *Burns*, 1998;24: 275-277.


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

EPITHELIALE A.H
DUO

## Revues générales

# Allergies et conservateurs

**RÉSUMÉ : L'adjonction de conservateurs au sein de produits à usage cosmétique est pratiquement indispensable. Elle a pour but d'éviter une prolifération microbienne, levurique ou à champignons qui dégraderait inéluctablement le cosmétique.**
**La plupart des cosmétiques en contiennent et la dermatite de contact aux conservateurs est l'effet secondaire le plus fréquemment décrit en rapport avec ceux-ci. Étant donné qu'ils sont incorporés à de très faibles doses, ils ne sont cependant pratiquement jamais irritants.**
**La mise en évidence d'une dermatite de contact supposée à un conservateur d'un cosmétique nécessite, dans un premier temps, la réalisation des tests épicutanés à l'aide du produit fini. Néanmoins, dans de nombreux cas, ce test sera négatif étant donné la très faible concentration du (ou des) conservateur(s) potentiellement responsable(s). Il est donc nécessaire dans un second temps de tester – aux concentrations adéquates – les divers conservateurs contenus dans le(s) cosmétique(s) soupçonné(s).**

**D. TENNSTEDT, A. HERMAN**
Service de Dermatologie,
Cliniques Universitaires Saint-Luc,
BRUXELLES.

Les agents conservateurs correspondent à des agents chimiques d'origine naturelle ou synthétique que l'on peut ajouter (ou plutôt : que l'on doit ajouter) à de très multiples substances de la vie de tous les jours : aliments, médicaments, peintures, huiles industrielles et, bien entendu, produits cosmétiques. Cette liste est loin d'être exhaustive.

Les conservateurs sont censés éviter la dénaturation du produit auquel ils ont été ajoutés en limitant la prolifération microbienne et mycotique, voire virale. Ils préviennent ainsi l'apparition de nouvelles molécules qui peuvent modifier le produit fini et le rendre impropre à la consommation. Les principaux germes impliqués, dont ils sont censés diminuer l'importance, sont le staphylocoque doré, l'*Escherichia coli* et le *Pseudomonas aeruginosa*. Concernant les agents mycotiques, il s'agit essentiellement du *Candida albicans* et de l'*Aspergillus niger*.

Cet article est essentiellement consacré aux conservateurs inclus dans des cosmétiques utilisés tant au niveau des téguments que sur le cuir chevelu.

En principe, les produits en phase aqueuse nécessitent très souvent l'adjonction de conservateurs (parfois multiples) car ils se contaminent facilement, tandis que les produits en phase grasse ou contenant des huiles requièrent plutôt la présence d'antioxydants afin d'éviter toute tendance au rancissement. Idéalement, les conservateurs doivent être inodores, non colorés, solubles dans l'eau, dépourvus de propriétés irritantes et allergisantes. Ils doivent être actifs vis-à-vis de la plupart des bactéries et champignons. En ce qui concerne les industriels, ils doivent être bon marché et actifs à de très faibles concentrations. Ce type de conservateur idéal est loin d'exister. En effet, la plupart d'entre eux ont des propriétés allergisantes indiscutables.

Les dermatites de contact aux conservateurs sont devenues de plus en plus fréquentes au sein des consultations de dermato-allergologie et leurs aspects

**Fig. 1 :** Dermatite allergique de contact aux parabens contenus dans une crème hydratante.

**Fig. 2 :** Dermatite allergique de contact à la méthylisothiazolinone contenue dans une lotion de démaquillage (utilisation sur le visage et le cou).

cliniques peuvent être extrêmement variés [1].

La dermatite de contact allergique aux conservateurs des cosmétiques s'observe la plupart du temps au visage mais peut également se développer aux mains, au cuir chevelu ainsi qu'à n'importe quel endroit du tégument en fonction des diverses applications de cosmétiques effectuées par les patients (et encore plus souvent par les patientes) [2-3] (***fig. 1 à 4***).

## Conservateurs et dermatite de contact allergique

### 1. Parabens

Il s'agit d'esters de l'acide parahydroxybenzoïque (parahydroxybenzoates de méthyle, d'éthyle, de propyle et de butyle). Les parahydroxybenzoates de propyle et de butyle sont de moins en moins utilisés (probables perturbateurs endocriniens à effet estrogénique ?). Par ailleurs, leurs risques carcinogénétiques potentiels ont fait l'objet d'une polémique intense mais ceux ci semblent définitivements écartés. La concentration des parabens dans les cosmétiques (et les médications à usage topique) est en général très faible, de l'ordre de 0,1 % à 0,3 %. Les parabens ne causent qu'exceptionnellement des dermatites allergiques de contact bien qu'ils restent très souvent utilisés.

Les campagnes anti-parabens ne sont très certainement pas justifiées sur le plan allergologique. Il faut signaler qu'ils ne font plus partie de la batterie standard nord-américaine en raison de la "faible rentabilité" des tests épicutanés compte tenu de la rareté des patients sensibilisés aux parabens. Il faut néanmoins observer que les personnes sensibilisées aux parabens tolèrent généralement bien les préparations cosmétiques en contenant lorsque celles-ci sont appliquées sur une peau saine (y compris les paupières) alors qu'il n'en serait pas ainsi sur une peau déjà lésée (ce phénomène est dénommé "*paraben paradox*").

▶ Test épicutané : 16 % dans la vaseline blanche (4 % de chacun des 4 esters).

### 2. Isothiazolinones

Les isothiazolinones [4-11] sont des composés organiques hétérocycliques aux propriétés biocides extrêmement puissantes (très large spectre d'activité). Depuis la polémique autour des risques carcinogénétiques associés aux parabens, les isothiazolinones sont devenus l'un des principaux groupes de conservateurs utilisés au sein des cosmétiques. Ils sont interdits dans les topiques médicamenteux. Le mélange méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone, ou MCI/MI, est de plus en plus remplacé par la méthylisothiazolinone (MI) seule. Les propriétés sensibilisantes de ces deux types d'isothiazolinone sont très importantes. Ces conservateurs sont utilisés aussi bien dans les cosmétiques qu'au sein de produits d'entretien et de produits industriels (peintures aqueuses, diverses huiles, colles, laques, vernis, encres et liquides de refroidissement notamment).

Au début des années 1980, le mélange MCI/MI (avec un rapport de 3/1), plus connu sous le nom de Kathon CG, a été massivement introduit comme conservateur au sein des produits cosmétiques. De très nombreux cas de dermatite de contact allergique ont été rapportés (et le sont toujours). En principe, la Commission européenne a ramené la concentration maximale autorisée de MCI/MI dans les cosmétiques de 30 à 15 ppm. Aux États-Unis, les limitations ont été abaissées à 7,5 ppm pour les produits non rincés et à 15 ppm pour

# Revues générales

**Fig. 3 :** Dermatite allergique de contact aéroportée à la méthylisothiazolinone contenue dans une peinture à l'eau appliquée par le patient (pour repeindre sa chambre).

**Fig. 4 :** Dermatite allergique de contact à la méthylisothiazolinone contenue dans une crème de massage (kinésithérapeute) : aspect de pseudodyshidrose.

les produits rincés. En Europe, depuis avril 2016, le mélange MCI/MI est interdit dans les produits non rincés.

De plus en plus de produits (à usage cosmétique ou non) ne contiennent plus que la MI seule ou associée à des conservateurs autres que la MCI. La MI se retrouve dans de nombreux produits cosmétiques : crèmes hydratantes, lingettes nettoyantes, produits pour bébé, produits pour le bain, filtres solaires, soins capillaires, produits de rasage, produits d'hygiène intime, maquillage… Elle est également présente dans de multiples produits à usage ménager (lessiviels, assouplissants pour le linge, nettoyants de surface, liquides pour la vaisselle…).

La MI possède également de très fortes capacités de sensibilisation car elle est très souvent employée à des concentrations nettement supérieures au mélange MCI/MI. La concentration maximale autorisée dans les cosmétiques (rincés et non rincés) est de 100 ppm. Il faut préciser qu'il n'existe aucune limitation en ce qui concerne les produits nettoyants et à usage industriel bien que ceux-ci doivent en principe être étiquetés. Dans certaines études, la prévalence de la sensibilisation à la MI est de l'ordre de 5 à 10 % des patients testés ! Une augmentation de cette prévalence continue à être notée d'année en année.

Il y a de nombreux cas de sensibilisation isolée à la MI (sensibilisation primaire). La coexistence d'une sensibilisation concomitante au mélange MCI/MI et à la MI seule est aussi très fréquente.

De même, il faut souligner que de nombreux cas de dermatite de contact dus au mélange MCI/MI ou à la MI seule sont rapportés chez des patients ayant été en contact de manière aéroportée avec des peintures fraîchement appliquées ou des produits d'entretien pour toilettes. Des symptômes respiratoires liés à l'exposition à la MI ou au mélange MCI/MI sont également possibles.

Les concentrations maximales jusqu'alors autorisées pour les mélanges MCI/MI sont de 15 ppm, mélange interdit depuis avril 2016 pour ce qui est des produits cosmétiques non rincés. Les concentrations maximales de MI seule dans les produits cosmétiques sont de 100 ppm. Une recommandation préconise de ne plus utiliser de MI dans les produits cosmétiques non rincés. On notera qu'il s'agit d'une recommandation sans aucune obligation !

▶ Test épicutané pour le mélange MCI/MI : 200 ppm dans l'eau.

▶ Tests épicutanés pour la MI seule : 500 ppm dans l'eau, voire 2 000 ppm dans l'eau à condition d'utiliser une micro-pipette.

### 3. Méthyldibromo glutaronitrile

Ce conservateur était une cause fréquente d'allergie de contact aux produits cosmétiques ainsi qu'aux lingettes humides.

## POINTS **FORTS**

- La plupart des conservateurs sont utilisés à de très faibles concentrations mais peuvent être des agents sensibilisants responsables de dermatite allergique de contact. Ils sont cependant rarement irritants.
- Les tests épicutanés à l'aide des cosmétiques eux-mêmes ne sont pas toujours fiables étant donné la faible concentration des conservateurs incorporés.
- Les tests épicutanés à l'aide de conservateurs à concentration adéquate sont idéalement indispensables dans la mise au point de la dermatite de contact supposée d'origine cosmétique.
- Les parabens ne sont qu'exceptionnellement allergisants.
- La méthylisothiazolinone seule et le mélange méthylchloro-isothiazolinone/méthylisothiazolinone sont les conservateurs les plus fréquemment responsables de dermatite allergique de contact liée aux cosmétiques.

À l'heure actuelle, il n'est plus autorisé que dans certains produits rincés à une concentration maximale de 0,1 %. En revanche, il est toujours utilisé dans de nombreux produits à usage industriel ainsi que dans certains produits à usage ménager, souvent sous l'appellation 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane (ou encore Tektamer 38). La prévalence de l'allergie de contact au méthyldibromo glutaronitrile est devenue extrêmement faible étant donné son retrait progressif de nombreux produits cosmétiques.

▶ Test épicutané : 0,5 % dans la vaseline.

### 4. Quaternium-15

Le Quaternium-15 (Dowicil 200) est un ammonium quaternaire libérateur de formol. Il est utilisé comme conservateur en cosmétologie à la concentration de 0,1 à 0,5 %. Il est principalement bactéricide mais possède néanmoins une certaine activité antifongique. La fréquence des sensibilisations au Quaternium-15 est relativement faible et les problèmes sont donc rarement rencontrés en pratique quotidienne. Néanmoins, elle peut exister même en l'absence d'une sensibilisation au formol bien que l'allergie concomitante soit classique. La plupart des dermatites de contact d'origine cosmétologique au Quaternium-15 sont situées au visage, en particulier aux paupières. Les patients sensibilisés ne devraient donc plus utiliser de cosmétiques contenant des libérateurs de formol. Les cosmétiques responsables proviennent essentiellement des États-Unis ou de Grande-Bretagne en raison d'une plus grande fréquence d'utilisation de ce conservateur.

▶ Test épicutané à 1 % dans la vaseline.

### 5. Bronopol (2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol)

Il s'agit d'un conservateur libérateur de formol bien que la libération de formol soit réduite et qu'elle intervienne peu dans le mécanisme d'action. Le bronopol est surtout actif vis-à-vis des bactéries. Dans les cosmétiques, il se retrouve à la concentration de 0,01 % à 0,1 %. L'allergie au bronopol est davantage rencontrée aux États-Unis qu'en Europe.

▶ Test utilisé : 0,25 % dans la vaseline.

### 6. Imidazolidinylurée

L'imidazolidinylurée (Germall 115) est un conservateur libérateur de formol allergisant principalement par lui-même et accessoirement par le formol. En fait, la libération de formol est assez faible. Il existe fréquemment des réactions croisées avec la diazolidinyl urée. Son pouvoir allergisant serait cependant moindre que celui de la diazolidinyl urée. L'imidazolidinylurée est souvent associée aux parabens. Ici encore, il s'agit d'un allergène beaucoup plus fréquemment rencontré aux États-Unis qu'en Europe.

▶ Test épicutané : 2 % dans la vaseline.

### 7. Diazolidinylurée

La diazolidinylurée (Germall 2) est un conservateur utilisé en cosmétique qui fait partie de la même famille que l'imidazolidinylurée. Il est actif contre les bactéries Gram+ et Gram-, ainsi que vis-à-vis des moisissures et des levures. Il reste cependant peu actif contre les autres champignons. Il est souvent utilisé en association avec les parabens, voire avec d'autres agents conservateurs actifs vis-à-vis des champignons. Son pouvoir allergisant est supérieur à celui de l'imidazolidine urée. Dans les cosmétiques, la concentration d'usage est de 0,03 % à 0,3 %. Il s'agit d'un libérateur de formol et la sensibilisation est souvent due au formol lui-même, mais elle peut également provenir de la molécule elle-même. Les allergies concomitantes, voire croisées, avec l'imidazolidinylurée sont classiques.

▶ Test épicutané : 2 % dans la vaseline.

### 8. DMDM hydantoïne

La DMDM hydantoïne est également un libérateur de formol et peut provoquer des réactions chez des personnes allergiques au formaldéhyde comme à la molécule elle-même. Elle est active vis-à-vis des champignons, des levures

# Revues générales

et des bactéries. On la retrouve essentiellement dans des shampoings, des conditionneurs pour cheveux ou encore des savons liquides. Elle est nettement plus fréquemment utilisée aux États-Unis qu'en Europe.

▶ Test épicutané : 2 % dans l'eau.

### 9. Iodopropynyle butylcarbamate (Glycacil)

Il s'agit d'un conservateur de la famille des carbamates, utilisé dans de nombreux produits à usage cutané : shampoings, lotions, crèmes (crèmes solaires en particulier), poudres et produits pour bébé. Il peut être présent dans la lasure pour le traitement du bois en raison de ses propriétés fongicides. Il semble relativement peu allergisant.

▶ Test épicutané : 0,2 % dans la vaseline.

### 10. Autres conservateurs utilisés en cosmétique

D'autres conservateurs peuvent être utilisés mais ils sont soit relativement peu allergisants, soit de moins en moins employés :
– alcool benzylique : test épicutané à 10 % dans le Softisan ;
– chloracétamide : test épicutané à 0,2 % dans la vaseline ;
– phénoxyéthanol : test épicutané à 1 % dans la vaseline ;
– triclosan : test épicutané à 2 % dans la vaseline ;
– éthylhexyl glycérine : test épicutané à 5 % dans la vaseline.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Giménez-Arnau A. Les biocides : anges ou démons ? De l'activité antimicrobienne aux effets indésirables. *Progrès en Dermato-Allergologie*, 2010:101-122.
2. Brannan DK. Cosmetic preservation. *J Soc Cosmet Chem*, 1995;46:199-200.
3. White IR, de Groot AC. Cosmetics and Skin care products (chapter 30). In: Frosh PJ, Mené T, Lepoittevin JP. Contact Dermatitis. *Springer-Verlag Berlin heidelberg*, 2006:497-499.
4. Aerts O, Goossens A, Lepoittevin JP. Allergies aux conservateurs (isothiazolinones en particulier) : n'y a-t-il que les cosmétiques ? *Progrès en Dermato-Allergologie*, 2015:1-19.
5. Aerts O, Baeck M, Constandt L *et al.* The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis*, 2014;71:41-48.
6. Hosteing S, Meyer N, Waton J *et al.* Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of french date from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis*, 2014;70:262-269.
7. Yazar K, Lundov MD, Faurschou A *et al.* Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open application study. *Br J Dermatol*, 2015;173:115-122.
8. Vanneste L, Persson L, Zimerson E *et al.* Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from different sources, including "mislabelled" household wet wipes. *Contact Dermatitis*, 2013;69:311-312.
9. Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C *et al.* Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis*, 2010;63:164-167.
10. Martin-Gorgojo A, Curto-Barredo L, Rovira-Lopez R *et al.* Is methylisothiazolinone contact allergy a risk factor for polysensitization? *Contact Dermatitis*, 2015;72:400-402.
11. Morren MA, Dooms-Goossens A, Delabie J *et al.* Contact allergy to isothiazolinone derivatives: unusual clinical presentations. *Dermatology*, 1992;184:260-264.


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

## Revues générales

# Hyperhidrose et oxybutynine : où en est-on ?

**RÉSUMÉ : Dans l'hyperhidrose essentielle, plusieurs endroits peuvent être atteints. Divers traitements sont disponibles pour traiter cette pathologie, mais la plupart ont une efficacité limitée à certaines localisations et, par conséquent, ne suffisent pas à soulager tous les patients.**
**Les traitements disponibles agissent à différents niveaux de la chaîne de régulation de la sudation. À l'exception des antitranspirants et de la ionophorèse, ils agissent sur les voies cholinergiques.**
**Depuis peu, on dispose d'études sérieuses rapportant l'efficacité de l'oxybutynine chez des patients souffrant d'hyperhidrose essentielle. Elle agit *via* ses propriétés anticholinergiques. Prescrite par voie systémique, elle est utilisable chez des patients dont l'hyperhidrose est localisée à plusieurs endroits et est bien tolérée.**
**Aujourd'hui, cette molécule est incontournable dans la prise en charge des hyperhidroses essentielles.**

**M. SCHOLLHAMMER**
Cabinet de dermatologie, BREST.
Service de dermatologie, CHRU, Hôpital Morvan, BREST.

L'hyperhidrose est une pathologie qui s'observe fréquemment dans la pratique dermatologique. Sa prévalence est estimée entre 1 % et 2,9 % dans la population générale. L'hyperhidrose essentielle peut être localisée aux paumes, aux plantes des pieds, aux aisselles, au tronc et au visage. Elle peut parfois être diffuse quand elle associe plusieurs localisations.

Le diagnostic est clinique. Il n'existe pas de test quantitatif de l'hyperhidrose, mais il existe un test clinique permettant d'en évaluer la sévérité : il s'agit de l'échelle de sévérité de l'hyperhidrose (*Hyperhidrosis disease severity scale,* ou *HDSS*) (***tableau I***).

Le retentissement de l'hyperhidrose peut être évalué grâce à l'index dermatologique de qualité de vie, ou DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Il s'agit d'un questionnaire simple et pratique, dont le but est d'évaluer l'impact d'une maladie de peau et de son traitement sur la qualité de vie des personnes atteintes. Il est adapté pour l'hyperhidrose, dont le retentissement sur la qualité de vie peut être important,

| | |
|---|---|
| 1 | Ma transpiration n'est jamais décelable et ne me gêne jamais dans mes activités quotidiennes |
| 2 | Ma transpiration est tolérable, mais interfère parfois dans mes activités quotidiennes |
| 3 | Ma transpiration est à peine tolérable et me gêne souvent dans mes activités quotidiennes |
| 4 | Ma transpiration est intolérable et me gêne toujours dans mes activités quotidiennes |

**Tableau I :** Échelle de sévérité de l'hyperhidrose (HDSS).

# Revues générales

## POINTS **FORTS**

- L'hyperhidrose essentielle a un retentissement important sur la qualité de vie des patients, qui sont demandeurs de traitements.
- Les traitements conventionnels ne sont pas toujours bien tolérés ni dénués d'effets secondaires, ni même efficaces. De même, ils ne permettent pas de traiter toutes les localisations.
- L'oxybutynine est le premier traitement systémique à avoir fait la preuve de son efficacité dans toutes les localisations et dont la tolérance est bonne.

touchant les sphères professionnelle, émotionnelle, psychologique, sociale et physique de la vie du patient. Des études ont ainsi montré que l'impact négatif de l'hyperhidrose sur la qualité de vie était supérieur ou égal à celui rapporté dans d'autres maladies chroniques dermatologiques (comme le psoriasis, par exemple) ou non dermatologiques.

Dans l'hyperhidrose essentielle, la sudation est exacerbée par l'émotion et le stress. Lors du processus de sudation, la sueur est fabriquée par les cellules de la partie sécrétoire du peloton de la glande sudorale eccrine à partir du plasma provenant de la riche vascularisation périglandulaire. Le phénomène essentiel est le passage du sodium du sang vers le canalicule à travers la cellule. L'eau suit passivement, attirée par le gradient osmotique ainsi créé. Ce fluide atteint la lumière centrale du tube sudoral : c'est la sueur primitive. C'est l'acétylcholine, secrétée par les terminaisons nerveuses orthosympathiques, qui induit une augmentation de la perméabilité de la membrane cytoplasmique et favorise la pénétration des ions $Na^+$ dans les cellules claires, favorisant ainsi le fonctionnement de la pompe à sodium. Empruntant la chaîne sympathique latéro-vertébrale par l'intermédiaire des fibres cholinergiques, l'excitation des centres sudoraux situés essentiellement au niveau de l'hypothalamus antérieur est relayée par la voie efférente sympathique.

Plusieurs traitements sont disponibles pour traiter l'hyperhidrose. Ils agissent à différents niveaux de la régulation de la transpiration. La plupart d'entre eux ne sont indiqués que dans certaines localisations d'hyperhidrose. Aucun traitement systémique n'a actuellement d'indication officielle pour traiter l'hyperhidrose.

>>> **Les antitranspirants topiques** sont destinés à réduire l'émission de sueur ; ils agissent en obstruant les conduits et les pores sudoraux. À base principalement de sels d'aluminium ou de zirconium, ils provoquent une légère inflammation du canal sudoripare (voie d'excrétion de la sueur eccrine) et du follicule pileux (voie d'excrétion de la sueur apocrine), ce qui engendre une hyperkératose. Il en résulte une diminution du diamètre de la lumière des conduits qui s'obstruent, interrompant ainsi la sécrétion.

>>> **La ionophorèse** agit par un mécanisme d'action qui reste encore mal élucidé. Le plus probable serait néanmoins celui d'un gradient électrique entraînant un arrêt de l'excrétion sudorale par un dysfonctionnement transitoire de la pompe de réabsorption du sodium.

>>> **La sympathectomie thoracique** est une technique chirurgicale consistant à détruire de manière définitive les ganglions sympathiques qui innervent les glandes sudoripares des zones palmaires et axillaires. Elle est efficace parce que les voies efférentes, bien que cholinergiques, empruntent le système orthosympathique. Les fibres adrénergiques jouent aussi un rôle en provoquant la contraction des cellules myoépithéliales et l'expulsion de la sueur, même si la réponse adrénergique est beaucoup moins intense que la réponse cholinergique.

>>> **La toxine botulique** agit au niveau des terminaisons orthosympathiques du plexus nerveux périsudoral, en bloquant la libération présynaptique de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire des muscles striés.

>>> **Les anticholinergiques** ont été très logiquement proposés en thérapeutique, puisque la libération de l'acétylcholine est le stimulant physiologique de la sudation et que l'hyperhidrose semble être la conséquence d'une stimulation des fibres sympathiques cholinergiques. En expérimentation, les substances cholinergiques et la pilocarpine ont le même effet, or cet effet est supprimé par les anticholinergiques. Les anticholinergiques proposés en thérapeutique (teinture de belladone, atropine, glycopyrrolate) ont été abandonnés en raison de leurs effets secondaires importants aux doses requises : sécheresse de la bouche, aggravation d'un glaucome, constipation, rétention urinaire.

>>> **L'oxybutynine** est un antispasmodique indiqué dans la prise en charge de l'instabilité vésicale, car elle diminue la contractilité du détrusor, et atténue ainsi l'amplitude et la fréquence des contractions vésicales de même que la pression intravésicale. Dans cette indication, elle est utilisée à la dose de 10-15 mg par jour. Le cas d'une amélioration accidentelle d'hyperhidrose chez un patient traité par oxybutynine pour une instabilité vésicale a été publié en 1988 [1]. Les publications de 4 autres cas ont suivi [2-4], dont le nôtre [3]. Les auteurs supposent que ce sont les propriétés anticholinergiques de la molécule qui entrent

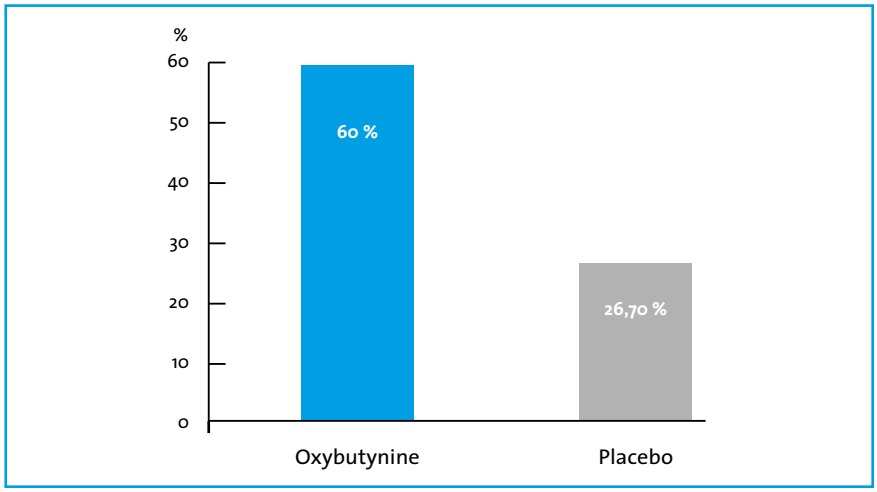



**Fig. 1 :** Gain d'au moins 1 point à 6 semaines dans l'échelle HDSS.

en jeu dans la freination de la sudation dans les cas d'hyperhidrose essentielle. Par la suite, plusieurs séries de patients traités par l'oxybutynine ont été publiées [5, 6], parmi lesquelles des séries portant sur des populations spécifiques – telles que des patientes postménopausiques [7], des enfants [8], des patients obèses [9] – et sur des localisations spécifiques (plantaire [10], palmaire [11] ou faciale [12]). Deux essais randomisés ont évalué son utilisation chez des patients atteints d'hyperhidrose essentielle, mais il s'agissait de populations particulières de patients atteints d'hyperhidrose palmaire et axillaire [13], et de patients souffrant d'hyperhidrose plantaire persistante malgré une sympathectomie [14].

En 2013, des dermatologues libéraux du Finistère, soutenus par la Société Française de Dermatologie, ont mené en France la première étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, comparant l'oxybutynine à un placebo dans l'hyperhidrose idiopathique [15]. Le traitement était débuté à la dose de 2,5 mg/jour puis augmenté progressivement jusqu'à la posologie efficace, sans dépasser 7,5 mg par jour pendant 6 semaines. Les patients devaient avoir une hyperhidrose localisée (palmaire, plantaire ou axillaire) ou généralisée, avec une échelle HDSS ≥ 2 sur 4. 62 patients ont été inclus et randomisés, parmi lesquels 30 dans le bras oxybutynine et 28 dans le bras placebo ont pu être analysés. Le résultat était très significatif pour le critère principal (gain d'au moins 1 point à 6 semaines dans l'échelle HDSS) (***fig. 1***) et encore significatif pour un gain de 2 points sur l'échelle HDSS.

L'amélioration de la qualité de vie mesurée par le DLQI entre 0 et 6 semaines (critère secondaire de jugement) était significativement plus importante dans le groupe oxybutynine (6,9) que dans le groupe placebo (2,3) (***tableau II***).

| | Oxybutynine (n = 30) | | Placebo (n = 28) | |
|---|---|---|---|---|
| | J0 | J42 | J0 | J42 |
| DLQI | | | | |
| Moyenne | 11,3 | 4,4 | 10,9 | 8,6 |
| Amélioration | 6,9 | | 2,3 | |

**Tableau II :** Résultats sur le DLQI (critère secondaire de jugement).

Aucun effet indésirable grave ni aucun arrêt d'étude pour effet secondaire n'était rapporté. L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté était une sécheresse buccale, le plus souvent mineure à modérée. On explique la bonne tolérance de l'oxybutynine par rapport aux autres anticholinergiques par son affinité pour les récepteurs présents dans la glande sudorale (qui sont différents des récepteurs ciblés par les autres anticholinergiques).

Cette étude randomisée contre placebo est un argument fort et incontestable en faveur de l'intérêt thérapeutique de l'oxybutynine à faible dose pour les patients souffrant d'une hyperhidrose avec un retentissement important sur leur vie. Même si le coût peu élevé de la molécule n'incite pas l'industrie pharmaceutique à faire une demande d'AMM, le résultat de cette étude montée en toute indépendance peut conforter les médecins dans leur prescription et permettre ainsi à des patients invalidés par cette pathologie de voir leur qualité de vie s'améliorer en accédant à cette prescription. La prescription étant hors AMM, le médicament n'est pas pris en charge par la Sécurité sociale, cependant son coût est modéré.

## Conclusion

Différents traitements sont désormais disponibles pour traiter l'hyperhidrose essentielle, pathologie fréquente et parfois invalidante. Ils ont des modes d'action différents, sont indiqués dans diverses localisations et peuvent se compléter dans la prise en charge des patients atteints d'hyperhidrose essentielle selon les localisations atteintes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. LeWitt P. Hyperhidrosis and hypothermia responsive to oxybutynin. *Neurology*, 1988;38:506-507.

# Revues générales


2. Mijnhout GS, Kloosterman H, Simsek S *et al.* Oxybutynin: dry days for patients with hyperhidrosis. *Neth J Med,* 2006; 64:326-328.
3. Schollhammer M, Misery L. Treatment of hyperhidrosis with oxybutynin. *Arch Dermatol*, 2007;143:544-545.
4. Lefrandt JD, Maurer JM. Oxybutynin for hyperhidrosis. *Neth J Med,* 2007;65:356.
5. Tupker RA, Harmsze AM, Deneer VH. Oxybutynin therapy for generalized hyperhidrosis. *Arch Dermatol,* 2006;142: 1065-1066.
6. Maillard H, Fenot M, Bara C *et al.* [Therapeutic value of moderate-dose oxybutynin in extensive hyperhidrosis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138: 652-656.
7. Kim WO, Kil HK, Yoon KB *et al.* Treatment of generalized hyperhidrosis with oxybutynin in post-menopausal patients. *Acta Derm Venereol,* 2010;90:291-293.
8. Wolosker N, Schvartsman C, Krutman M *et al.* Efficacy and quality of life outcomes of oxybutynin for treating palmar hyperhidrosis in children younger than 14 years old. *Pediatr Dermatol,* 2014;31:48-53.
9. Wolosker N, Krutman M, Kauffman P *et al.* Effectiveness of oxybutynin for treatment of hyperhidrosis in overweight and obese patients. *Rev Assoc Med Bras*, 2013;59:143-147.
10. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P *et al.* Use of oxybutynin for treating plantar hyperhidrosis. *Int J Dermatol*, 2013;52:620-623.
11. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P *et al.* An alternative to treat palmar hyperhidrosis: use of oxybutynin. *Clin Auton Res*, 2011;21:389-393.
12. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P *et al.* The use of oxybutynin for treating facial hyperhidrosis. *An Bras Dermatol,* 2011;86:451-456.
13. Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P *et al.* A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg*, 2012;55:1696-1700.
14. Costa Ada S Jr, Leão LE, Succi JE *et al.* Randomized trial - oxybutynin for treatment of persistent plantar hyperhidrosis in women after sympathectomy. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014;69:101-105.
15. Schollhammer M, Brenaut E, Menard-Andivot N *et al.* Oxybutynin as a treatment for generalized hyperhidrosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*, 2015;173:1163-1168.


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

JIRD

# 13es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

**Jeudi 19 et vendredi 20 octobre 2017**

Palais des Congrès – Versailles

**Jeudi 19 octobre 2017**

**Peau de l'enfant**

**Peau noire**

**Vendredi 20 octobre 2017**

**Thérapeutiques en dermatologie : une révolution en marche**

**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

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