

réalités

n° 265

Thérapeutiques en **DERMATO-VÉNÉROLOGIE**

Le dossier :
Dermatologie buccale

**Hiérarchisation des traitements
du psoriasis sévère en 2017**

Les plantes qui agressent notre peau

La cryolipolyse : une révolution prudente ?



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. Morailon,
Dr N. Schartz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

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 : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2017

Sommaire

Octobre 2017

n° 265



LE DOSSIER

Dermatologie buccale

- 5** **Éditorial :
Examinons la bouche !**
M. Samimi
- 6** **Aptes et aphtoses**
L. Vaillant
- 12** **Maladies bulleuses de la cavité
buccale**
C. Le Roux-Villet, F. Pascal, C. Prost
- 19** **Actualités dans le lichen plan oral**
M.-H. Tessier
- 27** **Lésions buccales : savoir évoquer
une cause médicamenteuse**
V. Sibaud, E. Vigarios
- 33** **Actualités sur les stomatodynies**
L. Misery
- 35** **En pratique, on retiendra**

REVUES GÉNÉRALES

- 37** **Hiérarchisation des traitements
du psoriasis sévère en 2017**
P.A. Becherel
- 46** **Les plantes qui agressent notre peau**
M. Avenel-Audran

PEAU ET LASERS

- 53** **La cryolipolyse :
une révolution prudente ?**
T. Fusade, H. Cartier, B. Pusel

Un bulletin d'abonnement est en page 36.

Image de couverture :
©p_saranya@shutterstock.com

Le dossier – Dermatologie buccale

Éditorial

Examinons la bouche !

Comment examiner la bouche ? “Ouvrez la bouche et faites ahhhh”... Cette injonction, inaugurale d’un examen de la cavité buccale, est en réalité contre-productive. Elle est certes utile pour l’examen pharyngé et la recherche d’angines, souvent seul abord de l’examen buccal pour l’étudiant en médecine. Toutefois, si l’examen buccal se limite à cette “manœuvre”, le clinicien se prive d’un examen *ad hoc* de la cavité buccale.



M. SAMIMI

Service de Dermatologie, CHU, TOURS.

Pour un examen buccal efficace, le clinicien doit se donner les moyens d’inspecter chaque repli anatomique et notamment les zones “cachées” (sillons vestibulo-jugaux, sillons pelvi-lingaux...). Un examen buccal négligé ou incomplet laisse passer de précieux indices, utiles à des diagnostics de maladie générale, d’effets secondaires médicamenteux, de dépistage précoce de cancers.

Pourquoi examiner la bouche ? Au-delà du dépistage des cancers dont l’importance est bien sûr capitale, l’examen de la cavité buccale – et la connaissance des pathologies qui s’y rapportent – répond à une réelle demande médicale de la part des patients. Il n’est pas rare que ces derniers consultent plusieurs médecins pour des “douleurs de bouche” avant de trouver un spécialiste qui ne s’arrête pas au diagnostic, trop souvent évoqué, de “mycose” – diagnostic parfois faussement conforté par un prélèvement positif à *Candida albicans*, saprophyte de la muqueuse buccale...

Des douleurs en bouche peuvent aussi bien révéler un lichen qu’une maladie bulleuse auto-immune, une maladie inflammatoire, infectieuse voire tumorale ou médicamenteuse. Le polymorphisme clinique des lésions en bouche et les étapes pour étayer le bon diagnostic sont illustrés dans ce dossier de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*. Parfois, malgré des douleurs buccales réelles et un examen minutieux, y compris des replis et des “zones cachées”, la muqueuse reste strictement normale... On évoque alors les stomatodynies primaires, ou glossodynies, pathologie certes bénigne mais dont la prise en charge est souvent difficile, chronique et consommatrice de temps. Une bonne connaissance de la pathologie, une information claire et adaptée au patient et une écoute empathique permettent parfois d’emblée, dès le premier entretien, d’amorcer l’amélioration de la “langue de feu”. Un point sur la prise en charge est réalisé dans ce dossier.

Les pathologies de la muqueuse buccale sont au croisement de plusieurs disciplines (dermatologie, chirurgie orale, stomatologie...) et couvrent des domaines aussi larges que la cancérologie, la médecine interne, l’infectiologie, la psychiatrie... Pour homogénéiser nos pratiques, élaborer des recommandations communes et faire avancer la recherche sur les pathologies buccales, les praticiens impliqués en pathologie buccale se sont rapprochés en début d’année 2017 pour créer le GEMUB, Groupe d’Études de la Muqueuse Buccale, première association francophone pluridisciplinaire centrée sur cette thématique.

La plupart des auteurs ayant participé à ce numéro sont membres du GEMUB et je les remercie d’avoir mis à contribution leur expertise dans ce numéro spécial. Tout praticien impliqué en pathologie de la muqueuse buccale et motivé pour faire avancer les connaissances dans ce domaine peut nous rejoindre dans cette nouvelle aventure !

Le dossier – Dermatologie buccale

Aphtes et aphtoses

RÉSUMÉ : Les aphtes sont des ulcérations muqueuses, douloureuses, généralement observées dans la bouche, plus rarement dans la région génitale. Elles apparaissent soit isolées et ponctuelles, soit multiples et récidivantes définissant, dans ce dernier cas, l'aphtose.

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et l'examen clinique. Il faut différencier l'aphte des autres ulcérations buccales : infectieuses, médicamenteuses, tumorales (dont le carcinome épidermoïde), auto-immunitaires, traumatiques. De plus, en bouche, une bulle (ou des vésicules) donne rapidement une ulcération (ou des érosions). L'aphtose peut être secondaire à des affections gastro-intestinales (maladie cœliaque, recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn), des déficiences nutritionnelles (fer, folates, vitamines, zinc...), des médicaments, des désordres immunitaires (infection par le virus de l'immunodéficience acquise, neutropénies). La maladie de Behçet est responsable d'une aphtose souvent bipolaire.

Le traitement des aphtes est symptomatique. Les traitements locaux (anesthésiques, corticoïdes locaux et sucralfate) sont utilisés en première intention. En cas d'aphtose, un traitement systémique (colchicine ou vitamine B12) est associé aux traitements locaux. Le thalidomide, de grande efficacité, est réservé à l'aphtose sévère en raison de ses effets secondaires.



L. VAILLANT
Université François-Rabelais,
TOURS.

L'aphte est une forme particulière d'ulcération d'une muqueuse, habituellement buccale, plus rarement génitale. C'est une ulcération muqueuse, douloureuse, inflammatoire et récidivante caractérisée par son aspect sémiologique : ulcération ronde ou ovale à fond déprimé nécrotique, de couleur grisâtre ou jaunâtre ("beurre frais") et à bords nets cerclés d'un halo inflammatoire rouge vif (*fig. 1*).



Fig. 1 : Aphte commun.

■ Diagnostic des aphtes

La prévalence des aphtes dans la population générale est de 5 à 60 % [1]. Les aphtes sont plus fréquents chez les hommes (prévalence de 10 vs 5 %), les jeunes (moins de 30 ans) [1]. Ils sont situés habituellement sur la muqueuse buccale (lèvres, langue, plancher buccal, palais mou, luette...) et pharyngienne ; ils peuvent également s'observer dans la région génitale ou anale.

Les aphtes sont de taille variée (habituellement 0,5 à 1 cm de diamètre) et guérissent spontanément sans cicatrice. Ils sont suivis de récurrences espacées entre elles par des semaines ou des mois. Les poussées se situent dans des zones différentes. Les aphtes peuvent être herpétiformes (quelques millimètres) (*fig. 2*) ou géants (*fig. 3*) (plus de 2 cm, maladie de Sutton), inflammatoires et très douloureux pouvant guérir avec une bride cicatricielle.



Fig. 2 : Aphte miliaire.



Fig. 3 : Aphte géant.

Le diagnostic d'aphtes est clinique ; aucun examen biologique ou histologique n'aide au diagnostic. Le seul intérêt des examens complémentaires est d'exclure une autre pathologie, notamment en l'absence de guérison de l'aphte au-delà de 2 semaines. Dans ce cas, il est souvent porté avec excès. L'aphte peut être facilement confondu avec une ulcération buccale, une éro-



Fig. 4 : Herpès récidivant.

sion douloureuse (en particulier un lichen plan, un pemphigus). Si tous les signes cliniques d'un aphte ne sont pas présents, il faut rechercher une autre cause d'ulcération buccale [2] (**tableau 1**). En pratique, il faut éliminer les infections virales (en particulier l'herpès récidivant) (**fig. 4**). La récurrence des lésions toujours au même endroit de la muqueuse buccale doit faire suspecter l'infection herpétique.

Facteurs de risque et facteurs déclenchants

Les aphtes pourraient être dus à une vascularite leucocytoclasique et l'aphtose être une maladie auto-immune.

Les individus ayant des antécédents familiaux d'aphtes, non fumeurs et avec une diminution de la vitamine B12 sont les plus à risque de survenue d'aphtes [1].

L'apparition d'aphtes après l'ingestion de certains aliments – fromages acides à pâte dure (gruyère, cantal, parmesan...), fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes), fruits crus non pelés (tomates, raisins...) – est avérée et semble être de mécanisme non immunologique. Certains patients répondent bien à une stricte élimination des aliments déclenchant leurs poussées. Le traumatisme mécanique (prothèse inadaptée, injection...) favorise l'apparition d'aphte.

Un stress (surtout psychique) augmente significativement les risques de présenter une poussée d'aphtes dans les 7 jours [1]. L'apparition d'aphtes au moment des règles est rapportée.

Au contraire, le tabac a un effet protecteur (incidence des aphtes plus élevée chez les non-fumeurs que chez les fumeurs, soit 20 % vs 10 %). L'arrêt du tabagisme peut induire des poussées d'aphtes que

	Diagnostic différentiel
Ulcération unique	Traumatisme
	Carcinome épidermoïde
	Infections (syphilis, tuberculose, mycoses profondes telles que l'histoplasmosse...)
	Sialométaplasie nécrosante
Ulcération multiples	Érythème polymorphe
	Herpès (primo-infection et récurrences)
	Herpangine
	Varicelle, zona
	Syndrome pieds-mains-bouche
	Cytomégalovirus
	Syndrome de Stevens-Johnson
	Lichen érosif
	Pemphigus, pemphigoïde cicatricielle et autres maladies bulleuses auto-immunes
	Lupus, vascularites

Tableau 1 : Causes des ulcérations buccales en dehors des aphtes [2].

Le dossier – Dermatologie buccale

l'utilisation de tablettes de nicotine semble être capable de contrôler [2].

Traitement des aphtes

Le traitement symptomatique de l'aphte a pour objectif de diminuer la douleur et la durée de la lésion.

Dans tous les cas, il faut limiter les causes déclenchantes, en particulier alimentaires ou traumatiques.

Les traitements validés [2, 3] sont les antalgiques locaux (lidocaïne gel) et surtout le sucralfate en bains de bouche, qui diminue les douleurs et raccourcit la durée de cicatrisation [4].

>>> En 1^{re} intention, on utilise les anesthésiques locaux avant les repas pour faciliter l'alimentation. En pratique, il s'agit de la lidocaïne en gel ou pastilles. Le sucralfate (**fig. 5**) est sûrement une bonne alternative car son efficacité est bien validée quel que soit le type d'aphtose (y compris dans la maladie de Behçet). De plus, il accélère la cicatrisation de l'aphte. Il a l'inconvénient d'être utilisé en bains de bouche (3 à 4 fois par jour). Il existe aussi en gel mais

l'efficacité de cette galénique n'a pas été validée. Des agents couvrants (à base de carboxyméthylcellulose ou d'acide hyaluronique) sont des médicaments OTC (en vente libre) souvent utilisés à la satisfaction des malades pour des aphtes banals.

>>> En 2^e intention, les corticoïdes topiques sont les plus utilisés (consensus d'experts). Ils sont d'autant plus efficaces qu'ils sont commencés tôt [1]. Il faut utiliser des dermocorticoïdes de très forte activité jusqu'à cicatrisation de l'aphte. Leur efficacité est accrue lorsqu'ils sont utilisés en préparation magistrale dans une pâte adhésive. D'autres traitements sont utilisés (bains de bouche antiseptiques, cyclines en bains de bouche ou dans une pâte adhésive [3], cautérisation de l'aphte par lasers *low-level* ou CO₂).

Lorsque la poussée d'aphtes est étendue, très douloureuse et sévère (ou avec des aphtes géants), des traitements systémiques sont proposés. Un traitement par prednisone (25 mg/j) a montré une diminution des douleurs et du temps de cicatrisation, mais il n'a jamais été montré que les corticoïdes par voie systémique étaient supérieurs aux corticoïdes locaux [1]. Le thalidomide a montré son effica-

cité dans le traitement des formes sévères d'aphtes du patient VIH + et est utilisé pour les poussées sévères des patients immunocompétents [5].

Diagnostic des aphtoses

L'aphtose est définie par le caractère récidivant d'aphtes multiples, évoluant par poussées de plusieurs jours, au moins 3 fois par an (par analogie à la maladie de Behçet).

Le plus souvent, l'aphtose buccale est isolée, sans autre pathologie associée (aphtose buccale récidivante idiopathique). Elle peut être secondaire à différentes affections qu'elle vient révéler. Les aphtes peuvent apparaître des années avant les autres signes cliniques de la maladie (Crohn, Behçet).

Le caractère atypique de certains aphtes fait évoquer une aphtose secondaire : absence de signes inflammatoires (agranulocytose, réaction médicamenteuse), ulcérations en carte de géographie (médicaments) ou superficielles (entéropathies, déficit vitaminique). Ils peuvent être associés à d'autres lésions orales (langue rouge vermissée des déficits vitaminiques), ulcérations linéaires (maladie de Crohn) avec aspect pavimenteux des joues et ulcérations buccales hémorragiques (rectocolite).

Le bilan systématique conseillé dans toute aphtose est montré dans le **tableau II**. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les β -bloqueurs étaient un facteur de risque pour la survenue d'aphtes (*Odds ratio* [OR] de 7 et 6 respectivement) dans une étude cas-témoins [6]. Une recherche bibliographique systématique a montré que captopril, sels d'or, nicorandil et inhibiteurs des canaux potassiques, acide niflumique, phénindione, phénobarbital, piroxicam et hypochlorite de sodium pouvaient être considérés à l'origine d'une aphtose buccale [6, 7], et plus récemment les inhibiteurs de mTor

Le sucralfate en bouche

Prescrire

En pratique



Utiliser les génériques du commerce
(ne pas avaler ou avaler)

Sucralfate 1/2 sachet à diluer dans un 1/2 verre d'eau, à utiliser en bain de bouche

ou

Sucralfate à appliquer directement sur les lésions douloureuses

3 à 4 fois/jour sur les lésions

Fig. 5 : Utilisation pratique du sucralfate.

- Évaluation de l'état nutritionnel
- Recherche de symptômes digestifs
- Examen génital et anal
- Prises médicamenteuses
- Bilan biologique :
 - NFS
 - ferritinémie
 - folates
 - vitamine B12
 - éventuellement Ac anti-transglutaminase
 - en fonction du contexte : sérologie VIH, zincémie

Tableau II : Recherche d'une aphtose secondaire: bilan conseillé.

(dont le sirolimus) bupropion, tocilizumab et inhibiteurs d'IL-6R [2]. Les ulcérations buccales induites par contact direct sur la muqueuse buccale, liées à un mésusage du médicament (aspirine, desloratadine, bisphosphonates) ont rarement un aspect sémiologique d'aphtes [1].

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont plus souvent associées à d'autres types d'ulcérations orales qu'à une véritable aphtose. La prévalence des aphtes dans les MICI est de 1,4 % à 17 % [8]. Chez les patients sans signes digestifs, il n'existe pas d'argument pour rechercher systématiquement une MICI.

Chez les malades atteints de maladie cœliaque [9], la prévalence des aphtes a été évaluée à 22,7 % (OR = 4,3; $p < 0,0001$). Chez ces patients, la disparition de l'aphtose a été observée après 1 an de régime dans 89 % des cas. Le dépistage systématique, en l'absence de signes digestifs, est controversé; il peut être fait par le dosage des IgA anti-transglutaminase.

Des patients ayant une carence en fer, zinc, folates ou vitamine B12 peuvent avoir une aphtose secondaire dont la disparition après supplémentation a été rapportée dans un certain nombre de cas [1]. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt de rechercher systématiquement une carence vitaminique.

Une méta-analyse de 7 études et 339 cas a montré un lien positif entre *Helicobacter pylori* et aphtose (OR = 1,85) [10]. L'hypothèse d'une interaction entre infection à *Helicobacter pylori* et absorption de vitamine B12 a été soulevée. La prévalence des ulcérations orales récurrentes chez les patients infectés par le VIH est de 1 à 5 % [11].

Les fièvres récurrentes sont des maladies auto-inflammatoires liées à des altérations de l'immunité innée. La neutropénie cyclique idiopathique, le syndrome PFAPA (ou syndrome de Marshall), le déficit en mévalonate kinase et la maladie périodique sont caractérisés par la survenue récurrente de fièvre qui permet de rattacher l'aphtose à la maladie causale [1].

Quelle qu'en soit la cause, une neutropénie peut induire des aphtes. Des aphtes majeurs peuvent se voir en cas d'effondrement des lymphocytes T ($CD4 < 100/mm^3$).

La maladie de Behçet est inaugurée dans 80 % des cas par des aphtes buccaux qui peuvent précéder de plusieurs années les autres atteintes de la maladie. Même devant une aphtose buccale "idiopathique" ancienne, il faut penser à rassembler les critères diagnostiques de cette maladie (*International Criteria for Behçet's Disease* de 2014) (**tableau III**) [12]. En pratique, des ulcérations génitales, une atteinte oculaire, des signes cutanés (érythème noueux, pseudo-

Critères diagnostiques ICB (International Criteria for BD) (d'après [12]).

- Diagnostic si score ≥ 4 après exclusion des autres pathologies :
 - aphtes buccaux ou génitaux récurrents : 2 pts chaque;
 - lésions oculaires : 2 pts;
 - atteinte SNC, lésions cutanées, test pathergique et manifestations vasculaires (thromboses artérielles, veineuses ou anévrysmes) : 1 pt chaque.

Sensibilité : 95 % – spécificité : 91 %.

Tableau III : Critères diagnostiques de la maladie de Behçet. SNC : système nerveux central.

- **Aphtose bipolaire** (et ulcérations cutanées)
 - Pseudo-folliculites et folliculites
 - Nodules dermohypodermiques
 - hypodermite non spécifique;
 - panniculite;
 - phlébites;
 - Sweet profond.
 - Autres
 - placard papuleux (syndrome de Sweet);
 - *Pyoderma gangrenosum*;
 - livédo, purpura.

Tableau IV : Lésions cutanées observées dans la maladie de Behçet et la maladie de Crohn.

folliculite, lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes), mais aussi des thromboses veineuses ou artérielles et une atteinte du système nerveux central doivent conduire à reconsidérer le diagnostic d'aphtose et à faire évoquer une maladie de Behçet. Mais il ne faut pas oublier que l'aphtose bipolaire et les signes cutanés sont identiques dans la maladie de Crohn et la maladie de Behçet (**tableau IV**).

■ Traitement des aphtoses

Le traitement curatif de l'aphtose est le traitement de la cause. En l'absence de cause identifiée, un traitement préventif peut être décidé en raison du retentissement de l'aphtose sur la qualité de vie du patient, après évaluation du rapport bénéfice/risque.

>>> En 1^{re} intention, on utilise la colchicine (1 à 2 mg/j) qui réduit la fréquence et les douleurs dans l'aphtose [13]. Les effets secondaires sont certes fréquents (diarrhées, nausées, douleurs abdominales) mais constituent rarement la cause de l'arrêt du traitement. La vitamine B12 est une alternative, car une étude contre placebo [14] a montré son efficacité par voie orale à la posologie de 1 mg/j pendant 6 mois (rémission complète 3 fois plus fréquente; $p < 0,02$); aucun effet secondaire n'a été observé.

Le dossier – Dermatologie buccale

	Amélioration importante	Effets secondaires	Étude contrôlée	Nombre de patients	Auteur
Thalidomide	100 %	98 %	0	73	Revuz, 1990
Colchicine	63 %	18,5 %	N	54	Fontes, 2002
Étanercept	45 %	10 %	0	40	Melikoglu, 2005
Azathioprine	75 %	23 %		34	Yazici, 1990
Ciclosporine	70 %	94 %	0	34	Masuda, 1989
Vitamine B12	74%	0 %	0	31	Volkov, 2009
Sucralfate	85%	0 %	0	26	Alpsoy, 1999

Tableau V : Efficacité des médicaments dans les aphtoses (principales études ayant inclus plus de 25 patients).

Les traitements adjuvants sont les dermocorticoïdes et surtout le sucralfate qui a montré son efficacité (vs placebo) dans la prévention des aphtoses. Il permet une diminution de leur fréquence (87,5 % vs 37,5 % ; $p < 0,003$) et sa tolérance est excellente [4].

>>> En seconde intention, on peut utiliser le thalidomide qui a une efficacité spectaculaire [15], démontrée par plusieurs études randomisées. Son utilisation est limitée par la fréquence et l'importance de ses effets secondaires, souvent mineurs (sommolence...), parfois plus graves (téatogénicité, thromboses veineuses et neuropathie périphérique de type axonale à prédominance sensitive). Ces effets secondaires graves et souvent irréversibles conduisent à considérer, avant toute prescription, le ratio bénéfice/risque de ce traitement. De ce fait, sont souvent utilisés en seconde intention des médicaments qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité ou dans des études comportant de nombreux biais, mais qui sont bien tolérés au long cours : montélukast (antagoniste du récepteur des leucotriènes), pentoxifylline, dapsonne, doxycycline (**tableau V**) [3].

BIBLIOGRAPHIE

- PARENT D, VAILLANT L. Aphtes, aphtose, maladie de Behçet. *EMC Dermatologie*, 2016;0:1-13 [Article 98-838-A-10].
- VAILLANT L, SAMIMI M. Aphtes et Ulcérations buccales. *Presse Med*, 2016;45:215-226.
- BROCKLEHURST P, TICKLE M, GLENNY AM *et al.* Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;9:CD005411.
- ALPSOY E, ER H, DURUSOY C *et al.* The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease. *Arch Dermatol*, 1999;135:529-532
- JACOBSON JM, GREENSPAN JS, SPRITZLER J *et al.* Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1997;336:1487-1493.
- BOULINGUEZ S, REIX S, BÉDANE C *et al.* Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2000;143:1261-1265.
- BOULINGUEZ S, CORNÉE-LEPLAT I, BOUYSSOU-GAUTHIER ML *et al.* Aphtes induits par les médicaments : analyse de la littérature. *Ann Dermatol Venereol*, 2000;127:155-158.
- LANKARANI KB, SIVANDZADEH GR, HASSANPOUR S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a

review. *World J Gastroenterol*, 2013;19:8571-8579.

- SEDGHIZADEH PP, SHULER CF, ALLEN CM. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002;94:474-478.
- LI L, GU H, ZHANG G. Association between recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 2014;18:1553-1560.
- BRAVO IM, CORRENTI M, ESCALONA L *et al.* Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*, 2006;11:E33-39.
- International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:338-347.
- FONTES V, MACHET L, HÜTTENBERGER B *et al.* Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine. Étude ouverte de 54 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2002;129:1365-1369.
- VOLKOV I, RUDOV I, FREUD T *et al.* Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med*, 2009;22:9-16.
- REVUZ J, GUILLAUME JC, JANIER M *et al.* Crossover study of thalidomide vs. Placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*, 1990;126:923-927.

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

ECZÉMA CHRONIQUE SÉVÈRE DES MAINS (ECSM)

de l'adulte ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants



LIBÉREZ LES MAINS

Toctino  (alitrétinoïne)
Seul traitement oral de l'ECSM

TOCTINO (alitrétinoïne) est indiqué chez l'adulte atteint d'eczéma chronique sévère des mains, ne répondant pas au traitement par dermocorticoïdes puissants. Les patients ayant des signes prédominants d'hyperkératose seront plus susceptibles de répondre au traitement que ceux pour lesquels la dyshidrose est prédominante.

NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTION :

- La prescription initiale est réservée aux spécialistes en dermatologie. Les renouvellements d'ordonnance sont possibles par tout médecin, sans excéder 6 mois de traitement (5 renouvellements maximum).
- Pour les femmes en âge de procréer (voir Programme de Prévention de la Grossesse).

La grossesse est une contre-indication absolue au traitement par TOCTINO (risque tératogène). TOCTINO est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer à moins que toutes les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse (PPG) ne soient réunies.

Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (<http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Les Professionnels de Santé sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

Département
Information et
Accueil et
Medical Des réponses à
vos questions au
01 39 17 84 44

Fax : 01 39 17 84 45
e-mail : diam@gsk.com
Du lundi au vendredi
de 9h00 à 18h00

I Le dossier – Dermatologie buccale

Maladies bulleuses de la cavité buccale

RÉSUMÉ: La cavité buccale est la muqueuse la plus fréquemment atteinte au cours des maladies bulleuses. Son atteinte est souvent inaugurale, pouvant donc précéder non seulement l'atteinte des autres muqueuses mais aussi celle de la peau en cas de maladie bulleuse cutanéomuqueuse. L'atteinte de la cavité buccale peut parfois être isolée.

Les maladies bulleuses sont le plus souvent acquises, qu'elles soient auto-immunes (pemphigus vulgaire ou pemphigoïde des muqueuses), inflammatoires (érythème polymorphe) ou médicamenteuses (toxidermies, le plus souvent nécrolyse épidermique toxique) et plus rarement génétiques.

L'analyse des lésions buccales, l'interrogatoire, l'examen de l'ensemble du tégument permettent d'orienter le diagnostic, le plus souvent confirmé par des biopsies (histologie standard + immunofluorescence directe). Dans l'attente des résultats ou de la mise en route si nécessaire d'un traitement général, des soins locaux bien conduits apportent une amélioration des lésions et une diminution de la douleur, permettant une meilleure hygiène bucco-dentaire et l'alimentation.



C. LE ROUX-VILLET, F. PASCAL, C. PROST

Service de Dermatologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY,
Centre de référence national maladies rares
pour les maladies bulleuses auto-immunes
MALIBUL, Université Paris 13, BOBIGNY.

La lésion élémentaire commune aux maladies bulleuses est la bulle. Cette lésion primitive est visible et palpable, de grande taille (5 mm à plusieurs centimètres), contenant un liquide clair, jaunâtre, ou hémorragique, qui s'écoule après rupture. Dans la cavité buccale, les bulles intactes sont rares, elles se rompent le plus souvent rapidement laissant alors place à une érosion post-bulleuse, une fois le toit détaché. La première difficulté est de différencier érosions et ulcérations car les étiologies sont différentes.

Les maladies bulleuses peuvent toucher la peau et les muqueuses malpighiennes. L'atteinte buccale est souvent inaugurale et peut donc précéder non seulement l'atteinte des autres muqueuses mais aussi celle de la peau en cas de maladie bulleuse cutanéomuqueuse.

La formation des bulles est la conséquence d'une perte de cohésion :
– entre les kératinocytes de l'épithélium (muqueuses) et/ou de l'épiderme (peau),

définissant les maladies bulleuses intra-épithéliales et/ou intraépidermiques ;
– dans la jonction chorio-épithéliale (JCE) (muqueuse) ou dermo-épidermique (JDE) (peau) définissant les maladies bulleuses sous-épithéliales et/ou sous-épidermiques (ou jonctionnelles).

L'étiologie des maladies bulleuses à localisation buccale est diverse (**tableau I**) [1]:

– auto-immune avec production d'auto-anticorps dirigés contre une molécule des systèmes d'adhérence entre les kératinocytes ou des JCE/JDE respectivement dans les pemphigus (vulgaires [PV], paranéoplasiques [PPN]) et les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) des JCE/JDE (pemphigoïde bulleuse [PB], pemphigoïde cicatricielle [PC], épidermolyse bulleuse acquise [EBA], dermatose à IgA linéaire [DIgAL], lichen plan pemphigoïde [LPP]). Ces dernières, lorsqu'elles prédominent sur les muqueuses, sont à présent regroupées sous le terme "pemphigoïdes des muqueuses" incluant les PM clas-

Histologie	Origine auto-immune	Origine non auto-immune	
		Héréditaires	Autres
Bulles intraépithéliales			
Clivage profond, supra-basal	Pemphigus vulgaire** Pemphigus paranéoplasique**	Maladie de Darier*	Angine bulleuse hémorragique**
Clivage moyen, dans le corps muqueux		EBH simple par déficit en plakophiline* Cardiomyopathie dilatée avec cheveux laineux et KPP striée**	Brûlure thermique* Virus VZV-HSV* Angine bulleuse hémorragique**
Bulles sous-épithéliales			
Clivage profond, sous la <i>lamina densa</i>	EBA**/LEVB* DIgAL** DH*	EBH dystrophiques** Syndrome de Kindler**	Érythème polymorphe** Brûlure* Amylose bulleuse*
Clivage moyen, dans la <i>lamina densa</i>	PB* PMc** DIgAL**	EBH jonctionnelles** Syndrome de Kindler**	Bulles de succion*
Clivage superficiel, dans les kératinocytes basaux		EBH simple par déficit en kératines K5-K14* Syndrome de Kindler**	Nécrolyse épidermique toxique** Érythème pigmenté fixe bulleux* Érythème polymorphe**
EBA: épidermolyse bulleuse acquise; LEVB: lupus érythémateux vésiculo-bulleux; DIgAL: dermatose à IgA linéaire; DH: dermatite herpétiforme; PB: pemphigoïde bulleuse; PMc: pemphigoïde des muqueuses classique; KPP: kératodermie palmoplantaire; EBH: épidermolyse bulleuse héréditaire. ** Maladies bulleuses avec atteinte buccale fréquente. * Maladies bulleuses avec atteinte buccale possible.			

Tableau I: Classification des maladies bulleuses à localisation buccale en fonction du niveau du clivage.

siques (PMc ou ex-PC), les M-EBA et les M-DIgAL [2-5];

- toxique d’origine médicamenteuse: ce sont les toxidermies de type nécrolyse épidermique toxique (qui regroupe les syndromes de Lyell et Stevens-Johnson) ou érythème pigmenté fixe bulleux [6];
- caustique, mécanique ou autre: brûlure, succion, angine bulleuse hémorragique...;
- “inflammatoire”: érythème polymorphe (EP) post-infectieux ou idiopathique;
- génétique.

Le diagnostic précis de la maladie bulleuse va permettre de proposer un traitement ciblé; ce diagnostic va être le résultat d’un interrogatoire, d’un examen cutanéomuqueux approfondi et d’examen complémentaires, en particulier des biopsies et examens immunologiques adaptés. Le traitement repose d’abord sur des soins permettant de soulager les symptômes puis sur le traitement de la cause [7].

■ Interrogatoire

À l’interrogatoire, certains éléments vont permettre de suspecter une maladie bulleuse buccale ou d’orienter le diagnostic. Les signes fonctionnels sont ceux d’une stomatite:

- douleurs ou “brûlures” pendant ou en dehors des repas;
- saignements gingivaux spontanés ou pendant le brossage;
- “cloques”, “aphtes” dans la bouche.

D’autres éléments d’interrogatoire vont aider au diagnostic étiologique:

- antécédents familiaux ou consanguinité permettant d’orienter vers une origine héréditaire;
- antécédents personnels de récurrence herpétique ou infection pulmonaire récente (EP), de maladie de Crohn (EBA), de lichen plan (LPP);
- âge de début (petite enfance en faveur d’une atteinte héréditaire);
- élément déclenchant: apparition après ingestion d’un aliment dur ou très épicé

ou d’une boisson très chaude (en faveur de l’angine bulleuse hémorragique);

- évolution: chronique (en faveur d’une origine auto-immune), récurrente (pour un EP) ou aiguë, *a fortiori* dans les jours suivant l’introduction d’un médicament (en faveur de la nécrolyse épidermique toxique);
- prise d’un nouveau médicament ou réintroduction dans les jours précédant les symptômes;
- signes généraux (fièvre, amaigrissement) ou cliniques autres (en particulier apparition de lésions cutanées et/ou des autres muqueuses malpighiennes);
- douleur intense permanente et gênant l’alimentation qui va orienter vers un EP, une nécrolyse épidermique toxique ou un PV/PPN.

■ Examen clinique

L’examen endobuccal doit être réalisé avec un bon éclairage. Il est préférable de se munir d’un miroir (ou d’un

Le dossier – Dermatologie buccale

abaisse-langue) et d'une précelle (pince sans griffe à bouts fins). Le miroir ou l'abaisse-langue permettent de déplisser l'ensemble de la muqueuse buccale. La précelle permet de rechercher le décollement épithélial. La palpation des lésions doit être systématique.

L'examen clinique peut être complété par les photos prises par le patient lui-même lors de l'épisode aigu, éventuellement avant rupture des toits de bulle. Ces photos, qu'il faut encourager le patient à prendre, sont parfois très informatives (par exemple pour l'angine bulleuse hémorragique).

>>> Analyse des lésions élémentaires

Les bulles tendues isolées sont les lésions élémentaires les plus évocatrices mais elles sont rarement présentes car elles se rompent pour laisser place à une bulle flasque, elle-même suivie très rapidement, une fois le toit détaché, d'une érosion peu spécifique (fig. 1). La bulle de l'angine bulleuse hémorragique est caractéristique : elle se présente sous la forme d'une bulle de grande taille, à contenu hémorragique, dont le toit résiste quelques heures, et survenant sur le voile, la langue ou la face interne de

la joue (fig. 2). L'origine bulleuse d'une érosion est évoquée devant :

- son caractère arrondi ou ovalaire ;
- des restes de toit de bulle en périphérie de l'érosion (fig. 3) ;
- un décollement de l'épithélium sur le bord de l'érosion ("signe de la pince") (fig. 4).

Les érosions linéaires (dans les sillons), à bords déchiquetés ou confluentes sont plus trompeuses.

Il faut également analyser l'aspect du fond de l'érosion :

- rouge sombre en faveur du pemphigus (fig. 5) ;

- fibrineux dans les MBAI sous-épithéliales, l'EP ou la nécrolyse épidermique toxique (fig. 6-8) ;



Fig. 1 : Bulle tendue.



Fig. 2 : Angine bulleuse hémorragique.



Fig. 3 : Érosion avec toit de bulle.



Fig. 4 : Pemphigoïde cicatricielle : signe de la pince.

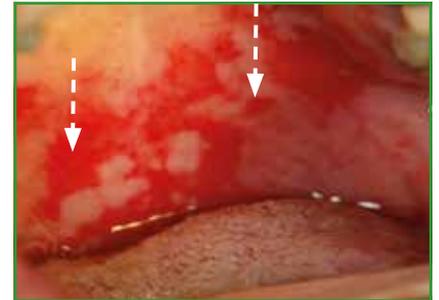


Fig. 5 : Pemphigus vulgaire : érosion à bords déchiquetés et fond rouge sombre.

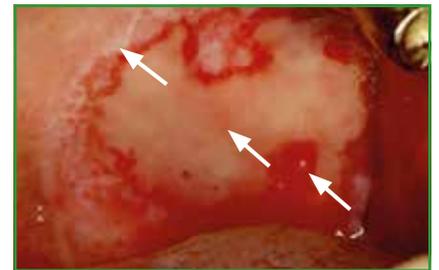


Fig. 6 : Pemphigoïde cicatricielle : érosion fibrineuse, érythème périlésionnel et aspect pseudo-lichénien.

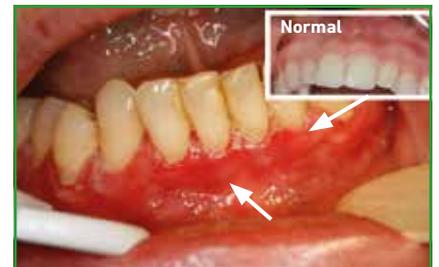


Fig. 7 : Pemphigoïde cicatricielle : érythème de la gencive attachée.



Fig. 8 : Érythème polymorphe post-herpétique : érosions à fond fibrineux.

Les érosions de PV peuvent être modifiées par une surinfection herpétique, laquelle est relativement fréquente. Un prélèvement local pour PCR permettra un diagnostic de certitude.

L'examen clinique doit aussi s'intéresser à l'aspect plus global de la muqueuse (autour des érosions et à distance) et rechercher d'autres lésions élémentaires :

- un érythème, en particulier autour des érosions ou sur la gencive dans les PM classiques (**fig. 6-7**);

- un leucœdème, voile opalin de la muqueuse qui se peut se voir physiologiquement chez les patients à peau noire ou les tabagiques mais qui, dans un contexte de suspicion de maladie bulleuse, doit faire évoquer un EP ou un PV/PPN, PPN dans sa forme aiguë (**fig. 9**);

- des lésions blanches en réseau évoquant soit un lichen plan ou des remaniements cicatriciels dans le cadre des dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épithéliales. Nous leur avons

donné le nom de lésions "pseudo-lichéniennes" pour les distinguer des lésions du lichen plan. C'est leur localisation et l'ensemble de l'examen qui permettent alors de distinguer l'origine de ces lésions blanches réticulées;

- une atrophie de la gencive attachée qui perd volontiers son aspect granité pour devenir vernissée et érythémateuse dans les PM classiques (**fig. 10**).

La valeur prédictive de ces éléments sémiologiques pour les MBAI et l'EP a été analysée dans une étude prospective

résumée dans les **tableaux II et III** (données personnelles). Les PM classiques se caractérisent essentiellement par des lésions entourées d'érythème et par un "signe de la pince". L'EBA et les DIgAL présentent souvent des bulles intactes et des érosions à fond fibrineux. Enfin, le PV se distingue par des érosions à fond rouge, aux bords déchiquetés, entourées d'un leucœdème et l'EP par des érosions à fond fibrineux entourées d'un leucœdème. Le siège des lésions est également un élément d'orientation étiologique. Les localisations des

	PMc	EBA et DIgAL	PV	EP
Bulles tendues	+	+++	-	-
Érosions post-bulleuses :				
• Fond rouge sombre	-	-	+++	-
• Fond fibrineux	+	+++	-	+++
• Bords déchiquetés	-	-	+++	+
• Signe de la pince	+++	+	-	-
Érythème	+++	+	-	-
Leucœdème	-	-	+++	++++

PMc: pemphigoïde des muqueuses classique; EBA: épidermolyse bulleuse acquise; DIgAL: dermatose à IgA linéaire; PV: pemphigus vulgaire; EP: érythème polymorphe.

Tableau II : Sémiologie buccale des maladies bulleuses.



Fig. 9 : Pemphigus vulgaire : leucœdème.



Fig. 10 : Pemphigoïde cicatricielle: aspect vernissé et érythémateux.

	PMc	PV	EP
Lèvres			
• versant cutané	0	+	++
• versant muqueux	+	+++	++++
Gencives			
• alvéolaire	+	+	++
• attachée	++++	+++	+
Palais			
• dur	++	++	++
• mou	++	+++	++
Plancher buccal	+	++	++
Langue			
• face dorsale	+	+	+
• face ventrale	+	++	+++
• bords	+	++	+
Face interne des joues	++	+++	+++

Fréquence de l'atteinte : + : 0-25 % ; ++ : 26-50 % ; +++ : 51-75 % ; ++++ : 76-100 %.

PMc: pemphigoïde des muqueuses classique; PV: pemphigus vulgaire; EP: érythème polymorphe.

Tableau III : Comparaison du siège des lésions dans la pemphigoïde des muqueuses classique, le pemphigus vulgaire et l'érythème polymorphe.

Le dossier – Dermatologie buccale

lésions buccales sont différentes dans la PC, le PV et l'EP. Le **tableau III** en donne les fréquences relatives.

L'analyse statistique réalisée sur notre cohorte prospective de malades a montré que les paramètres cliniques discriminants ne correspondent pas systématiquement aux paramètres les plus fréquemment rencontrés. L'atteinte ou non du versant muqueux des lèvres est un argument fort. Ainsi, le diagnostic de PC est-il hautement improbable (à 99,99 %) si le versant muqueux de la lèvre est atteint. À l'inverse, il est probable dans 99,89 % des cas s'il existe des bulles, un érythème et si le versant muqueux de la lèvre est épargné. Si l'on hésite entre EP et PV, le diagnostic d'EP est probable dans 92,34 % des cas si le versant muqueux de la lèvre est atteint et si le palais mou est épargné (atteinte antérieure prédominante). Inversement, si le palais mou est atteint, le diagnostic de PV est probable dans 96,54 % des cas. Cette étude montre l'intérêt diagnostique que peut avoir l'examen minutieux des lésions buccales.

Examen clinique extra-buccal

L'examen clinique extra-buccal va rechercher l'atteinte de la peau ou d'une autre muqueuse malpighienne accessible.

L'examen cutané recherche la présence de :

- bulles ou érosions ;
- fragilité cutanée, décollement cutané en "linge mouillé" ou signe de Nikolsky ;
- lésions urticariennes, érythème, lésions en cocarde ou pseudo-cocarde (**fig. 11**) ;
- lésions séquellaires, cicatrices atrophiques, kystes de milium (**fig. 12**) et leur distribution sur la peau.

Les autres muqueuses accessibles au dermatologue sont les muqueuses génitales, ophtalmologiques et la marge anale : on recherche un érythème (ou conjonctivite pour l'œil), des érosions,



Fig. 11 : Érythème polymorphe post-herpétique : cocardes à 3 anneaux du dos des mains.



Fig. 12 : Cicatrices atrophiques et grains de milium sur un coude.



Fig. 13 : Érosion anale de pemphigus.

des lésions blanches et des synéchies ou sténoses (évoquant une maladie chronique) (**fig. 13**).

On peut aussi rechercher, à l'interrogatoire, des signes fonctionnels en faveur d'une atteinte ORL, pulmonaire ou œsophagienne et demander, selon le contexte, un examen spécialisé en précisant ce que l'on recherche.

Diagnostic différentiel clinique

L'examen permet d'écartier les diagnostics dont la lésion élémentaire n'est pas

la bulle : maladies vésiculeuses, lichen plan et ulcérations.

1. Maladies vésiculeuses

● Primo-infection herpétique

Le tableau clinique peut être difficile à différencier d'un érythème polymorphe mais les érosions initialement punctiformes, post-vésiculeuses, l'atteinte diffuse des gencives, la présence de signes péri-buccaux et l'absence de leucœdème sont des éléments déterminants en faveur de l'infection herpétique.

● Autres maladies virales

En pratique, les localisations buccales des infections à CMV (cytomégalovirus), coxsackies ou VZV (virus varicelle-zona) ne posent pas de problème diagnostique avec une maladie bulleuse.

2. Lichen plan

Pour différencier les lésions blanches pseudo-lichéniennes cicatricielles dans la PC d'un authentique lichen plan, il faut évaluer l'atteinte de la gencive alvéolaire ou de la langue en faveur du lichen ou la présence d'un "signe de la pince" en faveur de la PC.

Les érosions du lichen plan érosif ne sont pas post-bulleuses. Toutefois, il existe une entité rare, le lichen plan pemphigoïde, qui associe un lichen plan et une MBAI cutanée et/ou muqueuse.

3. Ulcérations

Classiquement, l'ulcération est une plaie plus profonde que l'érosion. La distinction est parfois difficile : quand la lésion est de petite taille, ou en cas de présence de leucœdème ou de leucoplasie qui épaississent l'épithélium et font paraître la lésion plus profonde (**fig. 14**). Il faut donc s'aider de l'interrogatoire et des autres lésions associées. L'ulcération est le plus souvent aussi unique, isolée (sauf aphtose, gingivite ulcéro-nécrotique...)



Fig. 14: Pemphigus vulgaire : aspect trompeur "d'ulcération" au sein d'un leucœdème.

alors que les érosions touchent plusieurs sièges dont, le plus souvent, la gencive. À noter l'importance de la palpation des ulcérations car la découverte d'une induration sous-jacente est suspecte de pathologie tumorale.

■ Examens complémentaires

1. Biopsies

Au terme de cet examen complet, des biopsies devront être pratiquées, selon l'accessibilité des lésions, de préférence sur deux zones (peau et/ou muqueuses) où il y a des lésions récentes. Dans la bouche, il faut être particulièrement vigilant à cause de la fragilité de la muqueuse. Les biopsies seront réalisées à l'aide d'un *punch*, si possible sous aspiration à cause du saignement :

- la première pour histologie standard, à cheval sur l'érosion, sera fixée ;
- la seconde se fera à proximité pour l'immunofluorescence directe et sera transportée fraîche au laboratoire ou, si cela n'est pas possible, dans du liquide de Michel ;
- une troisième biopsie peut être réalisée pour immunomicroscopie électronique pour un diagnostic de certitude en cas de suspicion de MBAI jonctionnelle.

L'histologie standard va rechercher :

- un clivage et son niveau : sous-épithélial (muqueuse) ou sous-épidermique (peau) dans les MBAI jonctionnelles, l'EP ou la nécrolyse épidermique toxique, intraépithélial (ou épidermique) dans les pemphigus ;

- un infiltrat, soit lichénoïde dans le lupus ou le lichen plan, soit peu spécifique (PM) ou quasi absent au cours de la nécrolyse épidermique toxique ou des MBAI jonctionnelles peu inflammatoires ;

- une acantholyse dans les pemphigus ; des nécroses kératinocytaires : EP, PPN mais surtout nécrolyse épidermique toxique où la nécrose atteint l'ensemble de l'épithélium.

L'immunofluorescence directe montre :

- un dépôt linéaire en IgG et/ou IgA et/ou IgM et/ou C3 dans les MBAI sous-épithéliales ;
- un dépôt inter-kératinocytaire IgG/C3 dans les pemphigus (associé parfois dans le cadre des PPN à un dépôt jonctionnel) ;
- parfois un dépôt vasculaire dans les LEVB (lupus érythémateux vésiculobulleux), non spécifique dans l'EP ou la nécrolyse épidermique toxique.

L'immunomicroscopie électronique (en centre spécialisé) précise le niveau de clivage et la localisation des dépôts immuns dans la JDE ou JCE et permet de différencier avec certitude les maladies bulleuses auto-immunes sous-épithéliales.

2. Examens sanguins

● Maladies bulleuses auto-immunes

Différents tests permettent de mettre en évidence les autoanticorps "anti-peau" des MBAI, circulant dans le sang du patient. Cependant, au cours des MBAI de la jonction avec atteinte muqueuse, il est fréquent que cette recherche soit négative, notamment lorsque la maladie est peu étendue. En cas de positivité, on considère que cela ne suffit pas à poser le diagnostic de MBAI (faux positifs parfois).

● Immunofluorescence indirecte standard et sur peau clivée par le NaCl

Elle met en évidence des auto-anticorps circulants anti-substance intercellulaire dans les pemphigus ou

anti-membrane basale dans les MBAI de la jonction. Différents substrats peuvent être utilisés, par exemple œsophage de rat ou de singe, peau humaine clivée par le NaCl.

● Tests ELISA

Il s'agit d'une technique plus récente permettant de mesurer le taux d'auto-anticorps circulants : anticorps anti-Dsg3 et/ou Dsg1 dans les PV et PS, anti-énvoplakine dans les PPN (mais aussi parfois les EP) et anti-BP180 NC16a, BP230 ou collagène VII dans les MBAI de la jonction.

● Immunoblot

Il s'agit d'une technique réalisée en centre spécialisé. Elle est non quantitative. Elle permet d'identifier le poids moléculaire des antigènes cibles des anticorps circulants et ainsi aider au diagnostic des MBAI les plus rares (PNP, PM à laminine 332, EBA, DlgAL).

● Érythème polymorphe

La recherche d'anticorps circulants contre l'herpès ou le *Mycoplasma pneumoniae* (IgM et IgG) permet de mettre en évidence le contact antérieur du sujet avec ces deux agents microbiens. Des auto-anticorps circulants (contre des molécules de l'épithélium ou de la jonction) peuvent aussi être présents sans que ceux-ci aient une valeur diagnostique. La négativité de la sérologie herpétique écarte une origine herpétique dans les EP récidivants.

● Autres examens

En fonction du contexte, on peut demander un panoramique dentaire (à la recherche de foyers infectieux aggravants, des prélèvements locaux à la recherche du virus de l'herpès (surinfection, diagnostic différentiel...), une numération formule sanguine (hyperéosinophilie, cytopénies) ou la recherche d'anticorps antinucléaires présents dans le lupus bulleux.

Le dossier – Dermatologie buccale

Conclusion

Après un interrogatoire ciblé, un examen clinique endobuccal minutieux est indispensable pour suspecter une maladie bulleuse et orienter le diagnostic étiologique. Le diagnostic de certitude repose sur les biopsies, en particulier sur l'histologie standard et l'immunofluorescence directe. En attendant le diagnostic de certitude, notamment lorsque les lésions sont étendues, douloureuses et gênent l'alimentation, un traitement local (à base de bains de bouche composés avec un antiseptique et un anesthésique associés ou non à une corticothérapie locale) permet de soulager le patient. Selon l'étiologie de la maladie bulleuse, un traitement systémique pourra être proposé

permettant, le cas échéant, la guérison des lésions de tous les sites atteints et la prévention des rechutes.

BIBLIOGRAPHIE

1. PASCAL F, PROST C, CAUX F *et al.* Lésion bulleuse de la cavité buccale, orientation diagnostique. *Act Odont Stomatol*, 2004;225:73-85.
2. LE ROUX-VILLET C, PROST-SQUARCIONI C. Epidermolysis bullosa acquisita: literature review. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:228-246.
3. JOLY P, SIN C. Pemphigus: a review. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:182-200.
4. BÉDANE C, DOFFOEL HANTZ V. Cicatricial pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:201-208.
5. CHAN LS, AHMED AR, ANHALT GJ *et al.* The first international consensus on

mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*, 2002;138:370-379.

6. ROUJEAU JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Rev Prat*, 2007;57:1165-1170.
7. SOBOCINSKI V, DRIDI SM, BISSON C *et al.* Oral care recommendations for patients with oral autoimmune bullous diseases. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:182-190.

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

Enstilar : un nouveau traitement pour les patients atteints de psoriasis en plaques

LEO Pharma lance Enstilar, un nouveau traitement local sous forme de mousse cutanée qui réduit rapidement les symptômes du psoriasis en plaques et soulage efficacement les patients.

La particularité d'Enstilar réside dans sa formulation exclusive sous forme de mousse cutanée qui assure une meilleure pénétration de ses 2 principes actifs à travers la barrière cutanée. Alors qu'avec les formulations topiques classiques, la majorité des composants restent à la surface de la peau sous forme de cristaux, les solvants présents dans la formulation d'Enstilar assurent une dissolution complète du calcipotriol et de la bétaméthasone présents dans le flacon. Une fois pulvérisés à la surface de la peau, les solvants s'évaporent et les principes actifs restent intégralement dissous dans la mousse, leur assurant une pénétration optimale au travers de la peau : c'est le phénomène de sursaturation.

Les études menées sur Enstilar ont montré que son action est à la fois rapide et efficace. Trois études pivot (deux études de phase II et une de phase III) ont évalué la supériorité de l'association calcipotriol-bétaméthasone mousse *versus* placebo, composants de l'association en monothérapie ou calcipotriol-bétaméthasone pommade chez des patients atteints de psoriasis vulgaire du tronc et/ou des membres.

J.N.

D'après un communiqué de presse de LEO Pharma

Le dossier – Dermatologie buccale

Actualités dans le lichen plan oral

RÉSUMÉ : Le lichen plan oral est une maladie inflammatoire chronique assez fréquente de l'adulte qui peut exister sans atteinte cutanée associée. L'étiologie demeure inconnue. Dans la physiopathologie, les lymphocytes T cytotoxiques semblent avoir un rôle central mais l'antigène cible n'est pas encore identifié. Parmi les facteurs infectieux associés au lichen plan oral, l'hépatite C reste surtout discutée dans les pays à forte prévalence de l'hépatite C. Une étude récente évoque un lien possible avec le HPV.

Le lichen plan oral peut évoluer sur des années, voire des dizaines d'années, ce qu'il faut bien expliquer au patient. Il peut altérer sévèrement la qualité de vie.

Le traitement de première intention est la corticothérapie locale, générale en cas de forte poussée.



M.-H. TESSIER
Cabinet de Dermatologie,
CHU de NANTES.

Le lichen plan est une maladie inflammatoire chronique de la peau, des phanères et des muqueuses, d'étiologie inconnue. La localisation orale du lichen plan est assez fréquente et peut être isolée ou associée à d'autres localisations. Alors que le lichen plan cutané évolue souvent sur quelques mois avec possibilité de rechutes, le lichen plan oral est le plus souvent chronique, évolue par poussées plus ou moins rapprochées et s'installe sur de nombreuses années. Dans les publications, le lichen plan oral (OLP, *Oral lichen planus*) coexiste avec les réactions ou lésions lichénoïdes orales (OLL, *Oral lichenoid lesion*). Les lésions lichénoïdes orales partagent seulement certains aspects cliniques et histologiques du lichen plan oral et se distinguent aussi de lui par la possibilité d'une cause identifiée comme étant soit médicamenteuse, soit une réaction de contact aux matériaux de restauration dentaire, soit une réaction du greffon contre l'hôte (GVH). La définition de l'OMS de 2003 établit des critères de distinction entre lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales [1], controversés par certains auteurs, et souligne la difficulté, voire l'impossibilité parfois, de distin-

guer en pratique l'OLP de l'OLL... Cette difficulté d'appréciation est aussi très clinicien-dépendante et anatomopathologiste-dépendante.

Épidémiologie

L'incidence du lichen plan oral (LPO) varie selon les études de 0,5 à 2 % [2]. Le ratio homme/femme est de 1 sur 2. L'âge moyen du diagnostic est de 30 à 60 ans. Le lichen plan oral est très rare chez l'enfant [3, 4]. Enfin, les formes familiales sont exceptionnelles [5].

Physiopathologie (et maladies associées)

Le lichen plan oral est considéré comme une maladie inflammatoire chronique, peut-être auto-immune, certainement complexe, faisant intervenir divers facteurs (virus, traumatismes, irritants?). Bien que l'antigène cible ne soit pas identifié, il semble que les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ infiltrant le chorion et l'épithélium soient responsables de l'apoptose des kératinocytes [6]. L'association du LPO à d'autres

Le dossier – Dermatologie buccale

maladies auto-immunes, l'existence de quelques rares cas rapportés de lichen plan oral familial, l'association à certains déterminants HLA-DR vont dans ce sens. Le syndrome de Good, forme rare de déficit immunitaire de l'adulte, associe thymome et hypogammaglobulinémie, avec parfois un déficit de l'immunitaire cellulaire. Il se complique d'infections et de maladies auto-immunes parmi lesquelles le lichen plan oral dans sa forme érosive [7].

Parmi les facteurs infectieux associés au lichen plan oral, l'hépatite C a été l'objet de multiples études et controverses. Il semble y avoir une association significative entre LPO et hépatite C qui serait plus forte au Japon et dans les pays méditerranéens, probablement en lien avec l'incidence plus élevée de l'hépatite C dans ces pays. Une méta-analyse de 2011 calcule un risque (de lichen plan oral) attribuable (à l'hépatite C) de seulement 2,1 % [8]. Plus récemment, une étude a établi un lien possible entre infection à HPV et lichen plan oral en identifiant la présence d'une expansion clonale de lymphocytes T CD8+ spécifiques d'HPV16 au niveau des lésions de lichen plan oral érosif [9].

Enfin, le syndrome métabolique est également décrit comme associé au lichen plan, et notamment au lichen plan oral [10].

Clinique

Le lichen plan oral est souvent de diagnostic clinique. On distingue plusieurs aspects qui correspondent à des stades évolutifs mais qui peuvent se superposer au fil du temps et des poussées [11].

1. La forme commune

La plus fréquente, est constituée de lésions blanches qui sont l'équivalent sur la muqueuse buccale des stries de Wickham sur les papules cutanées. Au début de l'évolution (quelques jours à

quelques mois), ces lésions blanches sont des points de 1 mm environ, dispersés de manière plus ou moins dense sur la muqueuse : c'est le **type pointillé** (fig. 1). Puis des stries blanches relient les points formant un réseau : c'est le **type réticulé** (fig. 1 et 2). Avec le temps, les stries s'élargissent réalisant le **type dendritique** (ou en feuille de fougère) avec une nervure centrale plus ou moins ramifiée (fig. 3). Le lichen plan



Fig. 1 : Lichen plan "débutant". Lésions en pointillé et ébauches de réseau sur la joue; lésions en taches de bougie sur le dos de la langue.



Fig. 2 : Lésions réticulées.



Fig. 3 : Lichen plan dendritique.

annulaire est un aspect particulier et rare du LPO (fig. 4). Enfin, le **type en plaque et en nappe** est caractérisé par des plages de kératose plus ou moins étendues où le caractère réticulé peut être très discret (fig. 5). La forme commune est souvent asymptomatique sur le plan fonctionnel.



Fig. 4 : Lichen plan annulaire.



Fig. 5 : A : lésions en nappe. B : plaque hyperkératosique du dos de la langue.

2. Les formes témoignant de l'activité du lichen plan

Les formes érythémateuse, érosive, bulleuse s'accompagnent de douleurs, et par conséquent de difficultés à s'alimenter et à assurer une bonne hygiène dentaire. Lors d'une poussée évolutive, on peut voir apparaître un érythème en bordure des lésions blanches, par exemple au centre des mailles de la forme réticulée. Les érosions sont souvent entourées d'érythème et recouvertes d'une pseudo-membrane fibrineuse (**fig. 6 à 9**). L'érythème et les érosions, lorsqu'ils sont intenses et diffus, peuvent masquer transitoirement les lésions blanches caractéristiques du lichen plan (**fig. 6A et 6B**). C'est le cas pour le lichen plan érosif majeur (**fig. 8**). Quant aux bulles, elles peuvent accompagner les poussées de lichen plan érythémateux et érosif ou les lichen anciens atrophiques. Le lichen plan pemphigoïde (**fig. 9**) est une forme

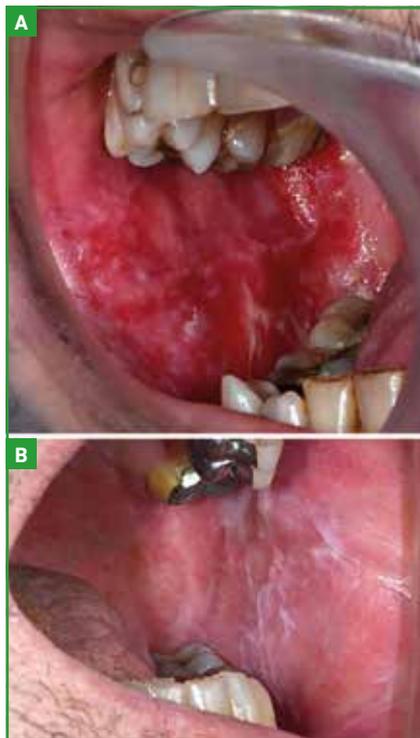


Fig. 6 : **A :** lichen plan ancien en poussée inflammatoire ; érythème. **B :** même patient 3 mois plus tard (joue controlatérale) ; réapparition de lésions réticulées sur une nappe kératosique fine diffuse.

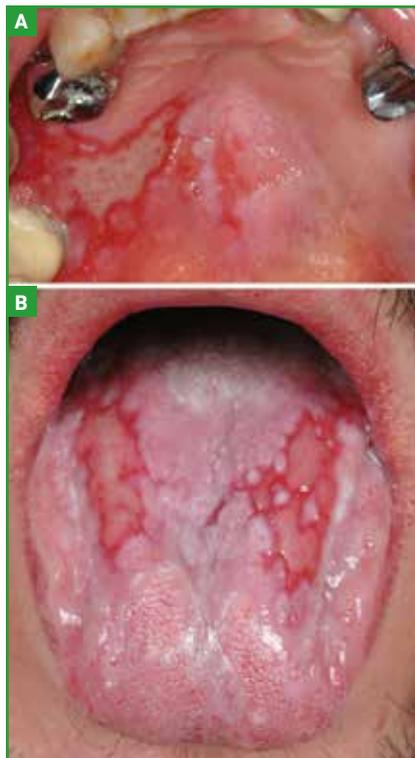


Fig. 7 : **A :** lichen plan érosif du palais. **B :** lichen plan érosif du dos de la langue.



Fig. 8 : Lichen plan érosif majeur.

clinique intriquant lichen plan et pemphigoïde bulleuse.

3. Les formes témoignant de l'ancienneté du lichen plan

>>> Le lichen plan atrophique se traduit au niveau de la langue par une dépapillation marginale souvent symétrique, au niveau des gencives par un aspect lisse. Une fibrose du chorion (**lichen plan atrophique et scléreux**) est à l'origine de



Fig. 9 : Lichen plan bulleux chez un patient aux antécédents de pemphigoïde bulleuse cutanée. Bulles entourées d'érythème puis de lésions blanches réticulées.

rétractions (récessions gingivales, diminution de hauteur voire disparition du cul-de-sac vestibulaire), brides jugales, limitation de l'ouverture buccale. Ces modifications peuvent entraîner une impossibilité d'appareillage. Le lichen hyperkératosique et/ou verruqueux est caractérisé par des plages de kératose d'épaisseur variable sur les joues, les gencives et le dos de la langue. Les trois types de lichen plan ci-après sont encore actifs, donc plus ou moins associés à de l'érythème (**fig. 10 à 13**).

>>> L'état post-lichénien est dépourvu de toute activité donc parfois difficile, voire impossible, à diagnostiquer histologiquement. Il associe atrophie, sclérose et hyperkératose.

4. La localisation

Au début, les lésions sont symétriques et peuvent être étendues à la totalité de la surface des joues et du dos de la langue. Puis, les lésions vont se localiser électivement à la partie postéro-interne des joues, le long de la gouttière vestibulaire inférieure, sur les bords de la langue. Mais toute la muqueuse peut être atteinte.

Le dossier – Dermatologie buccale



Fig. 10 et 11 : Lichen plan ancien atrophique. Aspect en nappe kératosique diffuse. Disparition du cul-de-sac vestibulaire supérieur et inférieur.



Fig. 12 : Lichen plan atrophique du dos de la langue.



Fig. 13 : Lichen plan verruqueux.

5. Aspect particulier sur la langue

Au début, toute la surface de la langue peut être atteinte (fig. 14) avec un aspect blanc diffus (de toutes les papilles fili-

formes). Il peut aussi s'agir de lésions localisées (en taches de bougie) (fig. 1), traduisant l'atteinte de plusieurs foyers de papilles filiformes, puis d'un aspect réticulé isolant les papilles fongiformes, d'un aspect parqueté (plaques de lésions blanches kératosiques parcourues de sillons plus ou moins perpendiculaires) (fig. 5B).

6. Les localisations ORL et œsophagiennes

Il convient d'interroger le patient sur l'existence d'une dysphagie, d'une odynophagie et de le confier le cas échéant à un spécialiste ayant l'habitude de cette pathologie.

Diagnostic histologique

Les signes histologiques sont les suivants :

- infiltrat inflammatoire en bande sous-épithélial, riche en lymphocytes ;
- exocytose de lymphocytes dans les couches basales de l'épithélium avec

vacuolisation des kératinocytes basaux (corps hyalins) ;

- hyperkératose orthokératosique ou parakératosique ;
- apparition d'une couche granuleuse irrégulièrement répartie.

1. Quand ne pas biopsier ?

Lorsque les lésions sont typiques (forme commune), bien symétriques et asymptomatiques.

2. Quand biopsier ?

Dans toutes les autres situations décrites ci-dessous.

>>> Dans les formes érosives, inflammatoires, la biopsie a pour but d'éliminer les bulloses auto-immunes (pemphigus paranéoplasique, pemphigoïde bénigne des muqueuses associée ou non au lichen plan), des formes d'érythème polymorphe oral subinquant. Cela confirme donc le diagnostic avant d'envisager une corticothérapie locale voire générale et/ou des traitements immunomodulateurs.



Fig. 14 : Lichen plan cutanéomuqueux d'apparition brutale chez un homme traité par adalimumab depuis 3 mois pour une spondylarthrite ankylosante.

>>> Dans les formes atypiques car localisées, ou asymétriques, sans réseau réticulé net, la biopsie est essentielle pour ne pas méconnaître une lésion dysplasique ou cancéreuse.

>>> Durant le suivi, les biopsies doivent être réalisées sur une zone inflammatoire ou érosive persistante, sur un épaississement verruqueux naissant, sur une plage kératosique devenant irrégulière et/ou inflammatoire et, évidemment, en cas d'apparition de lésion bourgeonnante.

Concept de lésions lichénoïdes orales

Dans la littérature, ce concept est abordé sous deux angles qui ne se recoupent pas toujours : d'une part, sur le versant étiologique, d'autre part, sur le versant anatomoclinique.

Les lésions lichénoïdes orales sont définies par l'identification d'une cause (médicaments, réaction du greffon contre l'hôte [GVH], réaction de contact à un matériel de restauration dentaire) contrairement au lichen plan oral qui est "idiopathique". Les lésions lichénoïdes ressembleraient alors au lichen plan mais seraient asymétriques et plus inflammatoires.

1. Les lésions lichénoïdes orales liées aux médicaments

Le délai d'apparition des lésions serait de 1 à 2 mois mais pourrait aller jusqu'à 2 ans, le délai de disparition des lésions après arrêt du traitement est de plusieurs semaines. Parfois, les lésions ne guérissent pas ou le traitement soupçonné ne peut pas être arrêté. Enfin, les données de la littérature sont parfois contradictoires comme pour les IEC [12, 13].

>>> Médicaments inducteurs (liste non exhaustive) [14, 15] : pénicillamine, anti-paludéens (hydroxychloroquine), sels d'or, antihypertenseurs (bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion

[IEC], diurétiques, méthyldopa), anti-inflammatoires non stéroïdiens, hypoglycémisants oraux, antirétroviraux (VIH), interféron α , adalimumab (effet paradoxal) (fig. 14 et 15) [16], imatinib

(inhibiteur de tyrosine kinase), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab).

2. Les lésions lichénoïdes orales liées à une GVH

Elles apparaissent au décours d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Les lésions observées lors de la phase aiguë (avant le 100^e jour) et de la phase chronique (après le 100^e jour) sont similaires et associent érythème, lésions lichénoïdes, érosions, ulcérations douloureuses rendant difficiles la phonation et l'alimentation (fig. 16) [17]. Il peut s'y associer une hyposialie et des mucocèles superficielles récidivantes de la partie postérieure du palais.

3. Les lésions lichénoïdes orales liées aux dents et à leur matériel de restauration

Il faut y penser devant des lésions lichénoïdes unilatérales essentiellement localisées au niveau de la face interne d'une joue et/ou d'un bord de langue en contact étroit avec une dent, souvent une molaire, surtout si elle est mal positionnée (phénomène de Koebner par frottement mécanique) (fig. 17). C'est souvent une dent restaurée avec un amalgame ancien, poreux, ou couronnée. Il n'est pas certain dans ce cas que le mécanisme soit une réelle allergie. Le changement de l'amalgame, de la couronne (ou même l'ablation de la dent) permet une amélioration voire une disparition de la lésion lichénoïde [18].



Fig. 15 : Même patient que fig. 14, 3 mois après l'arrêt de l'adalimumab.



Fig. 16 : GVH du dos de la langue.



Fig. 17 : Lichen blanc bilatéral mais érosif en regard de la dent 38 posant la question d'un phénomène de Koebner mécanique et faisant discuter l'extraction de la 38.

Le dossier – Dermatologie buccale

Complications

1. Complications fonctionnelles

Le lichen plan inflammatoire, érosif, est source de douleurs importantes rendant difficiles l'alimentation, la parole et l'hygiène bucco-dentaire, et altérant donc gravement la qualité de vie.

Les séquelles peuvent être invalidantes : récessions gingivales sources de mobilité dentaire, diminution de hauteur des vestibules par fibrose et synéchies notamment en postérieur mais aussi en antérieur (**fig. 10 et 11**) rendant problématique l'appareillage.

2. Autres atteintes

Les lichens plans buccaux, surtout lorsqu'ils sont sévères, peuvent s'accompagner de localisations ORL et œsophagiennes, elles-mêmes sources de complications (sténoses et carcinomes). Il faut faire préciser au patient la présence d'une dysphagie, d'une odynophagie, d'une voix couverte et le confier à un spécialiste informé de cette pathologie.

3. Carcinomes

Le potentiel dégénératif du lichen plan oral est toujours débattu. Le taux de prévalence serait de 0 à 5 % selon les auteurs. Il s'agit essentiellement de carcinomes épidermoïdes (**fig. 18 et 19**), plus rarement de carcinomes verruqueux. Certains auteurs, utilisant les critères de l'OMS révisés en 2003, montrent que le lichen plan oral ne se complique jamais de carcinome contrairement aux lésions lichénoïdes orales [19,20]. En effet, l'OMS définit le lichen plan oral de manière très stricte, cliniquement (lésions bilatérales et plus ou moins symétriques, avec un *pattern* réticulé obligatoire) et histologiquement (infiltrat en bande superficiel composé essentiellement de lymphocytes, vacuolisation de la couche basale, absence de dysplasie épithéliale). Si un seul de ces critères manque, on parle de lésions lichénoïdes

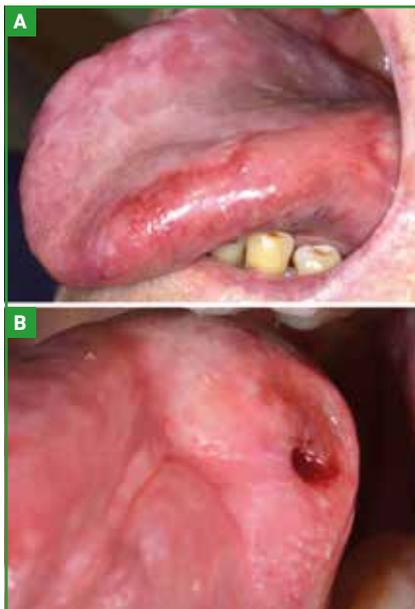


Fig. 18 : A : femme de 81 ans, lésions lichénoïdes (ou lichen plan) anciennes de la langue encore inflammatoires. B : carcinome épidermoïde infiltrant et moyennement différencié du bord postérieur gauche de la langue (ulcération = biopsie au *punch*) chez la même patiente.



Fig. 19 : A : homme de 85 ans, lichen plan buccal et cutané évoluant depuis 18 ans, nappe kératosique sur la face interne de la joue gauche. B : 3 ans plus tard, développement en 1 mois d'un carcinome épidermoïde ulcéré coiffant la molaire.

orales. D'autres auteurs pensent au contraire que le risque de carcinome est sous-estimé car les études prospectives sont souvent de durée trop courte (5 ans) et les critères de l'OMS de lichen plan oral trop stricts : d'authentiques lichens plans oraux anciens (atrophiques, états post-lichéniens) se compliquant de carcinomes seraient alors classés dans les leucoplasies ou les lésions lichénoïdes orales car ayant perdu leur aspect réticulé par exemple [11].

Traitement

Il faut noter que la plupart des publications rapportées concernant le traitement du lichen plan oral portent sur de faibles cohortes et ne sont pas comparatives [21]. Les choix thérapeutiques reposent avant tout sur l'expérience clinique des praticiens.

>>> **L'abstention** est de mise lorsque le lichen plan est asymptomatique, non inflammatoire.

>>> **Les corticoïdes locaux** : lorsque le lichen plan est ou devient actif (érythème, érosion, bulles, douleur), le traitement est constitué de corticoïdes locaux sous différentes formes galéniques :

- bétaméthasone 0,1 mg en cp à sucer (spécialité non remboursée) ;
 - prednisolone effervescent : 1 à 3 cps à faire fondre dans un 1/2 d'eau 1 à 3 fois par jour, à utiliser comme bain de bouche ;
 - préparation comportant à part égale bétaméthasone pommade et Orabase, qui se conserve au frais pendant 2 mois, à appliquer 1 à 3 fois par jour sur les gençives ou sur des zones très localisées ;
 - clobétasol crème : 1 à 3 fois par jour.
- Certains patients préfèrent cette galénique à la préparation ci-dessus, mais elle adhère moins à la muqueuse.

>>> **Les gouttières en silicone** confectionnées sur prise d'empreinte permettent de maintenir plus efficacement



Fig. 20: A et B : lichen plan en poussée. C et D : même patiente après 3 semaines de corticothérapie générale.

les corticoïdes locaux au contact des gencives. Les patients peuvent porter la gouttière 1 heure ou plus par jour. Cela peut être utile en cas de lichen plan inflammatoire gingival.

>>> Les corticoïdes retard injectables : triamcinolone acétonide, dipropionate de bétaméthasone. En cas d'érosion étendue et douloureuse d'un bord de langue ou d'une face interne de joue, l'injection sous-lésionnelle de ces corticoïdes retard peut amener une cicatrisation plus rapide.

>>> La corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/j) est indiquée pendant 2 à 4 semaines avec dégression ensuite pour "passer un cap" en cas de forte poussée. Cela est indispensable dans le lichen plan érosif majeur qui s'accompagne d'une perte de poids due à la quasi-impossibilité de s'alimenter du fait de la douleur (fig. 20).

>>> Les autres immunosuppresseurs locaux : de nombreuses études ont évalué l'efficacité de la ciclosporine puis du tacrolimus (sous forme de pommade ou en solution pour bains de bouche). Ce dernier semble aussi efficace que les corticoïdes topiques [22]. Il peut être source de picotements et de brûlures, surtout en début de traitement. Une étude multicentrique randomisée en double aveugle comparant rapamycine (sirolimus) locale et bétaméthasone locale n'a pas montré de différence d'efficacité pour la guérison à 3 mois des érosions du lichen plan buccal [23].

>>> Les rétinoïdes locaux et oraux sont parfois mal tolérés.

>>> Des immunosuppresseurs par voie systémique sont proposés dans le lichen plan oral majeur corticodépendant ou résistant aux traitements précédemment décrits. Ils font l'objet de "case reports"

ou de petites séries : photochimiothérapie extracorporelle, azathioprine, mycophénolate, méthotrexate, thalidomide, anti-TNF α , hydrochloroquinine.

>>> Les soins d'hygiène bucco-dentaires sont primordiaux. On conseille un détartrage très régulier, parfois tous les 6 mois, et un brossage doux 3 fois par jour. On peut conseiller le retrait d'un amalgame usé ou d'une dent mal positionnée lorsque les lésions de lichen sont en regard.

>>> L'arrêt du tabac : on encourage bien sûr les patients à arrêter le tabac le cas échéant.

>>> La mise en place d'implant n'est pas formellement contre-indiquée mais doit être discutée en phase de rémission du lichen plan oral [24].

Conclusion

Le lichen plan oral est une maladie chronique d'étiologie inconnue dont le spectre clinique va de l'atteinte minime de découverte fortuite jusqu'à une maladie évoluant par poussées inflammatoires parfois subintrantes pendant des années. Il s'agit alors d'une maladie impactant sévèrement la qualité de vie, très douloureuse, rendant la parole difficile et l'alimentation parfois impossible, pouvant se compliquer d'une atteinte ORL, œsophagienne. La corticothérapie reste le traitement de 1^{re} intention dans les formes symptomatiques. Des progrès galéniques restent cependant souhaitables pour améliorer l'acceptabilité du traitement (comprimé muco-adhésif à libération prolongée ?). Dans les formes sévères corticodépendantes ou corticorésistantes, il n'y a pas de *guidelines*. Des études randomisées et multicentriques restent nécessaires dans les formes sévères, assorties du développement de scores d'activité standardisés.

La question du risque d'apparition d'un carcinome buccal est toujours débattue et dépend en partie de la différence

Le dossier – Dermatologie buccale

sémantique entre lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales.

BIBLIOGRAPHIE

1. VAN DER MEIJ EH, VAN DER WAAL I. Lack of Clinicopathologic Correlation in the Diagnosis of Oral Lichen Planus Based on the Presently Available Diagnostic Criteria and Suggestions for Modifications. *J Oral Pathol Med*, 2003;32:507-512.
2. MCCARTAN BE, HEALY CM. The Reported Prevalence of Oral Lichen Planus: A Review and Critique. *J Oral Pathol Med*, 2008;37:447-453.
3. WALTON KE, BOWERS EV, DROLET BA *et al.* Childhood Lichen Planus: Demographics of a U.S. Population. *Pediatric Dermatology*, 2010;27:34-38.
4. GUNASHEKHAR M, SUDHAKAR R, SHAHUL M *et al.* Oral Lichen Planus in Childhood: A Rare Case Report. *Dermatology Online J*, 2010;16:9.
5. SINGAL A. Familial Mucosal Lichen Planus in Three Successive Generations. *Int J Dermatol*, 2005;44:81-82.
6. ZHOU XJ, SUGERMAN PB, SAVAGE NW *et al.* Intra-Epithelial CD8+ T Cells and Basement Membrane Disruption in Oral Lichen Planus. *J Oral Pathol Med*, 2002;31:23-27.
7. BLANCHARD M, MÉNERET A, MOGUELET P *et al.* Lichen plan buccal érosif associé à un syndrome de Good. *Rev Med Int*, 2010;31:498-501.
8. PETTI S, RABIEL M, DE LUCA M *et al.* The Magnitude of the Association between Hepatitis C Virus Infection and Oral Lichen Planus: Meta-Analysis and Case Control Study. *Odontology*, 2011;99:168-178.
9. VIGUIER M, BACHELEZ H, POIRIER B *et al.* Peripheral and Local Human Papillomavirus 16-Specific CD8+ T-Cell Expansions Characterize Erosive Oral Lichen Planus. *J Invest Dermatol*, 2015;135:418-424.
10. BAYKAL L, ARIGA DA, YAYLI S *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Mucosal Lichen Planus: A Case-Control Study. *Am J Clin Dermatol*, 2015;16:439-445.
11. LOMBARDI T, KÜFFER R. Concept Actuel Du Lichen Plan Oral. Le Diagnostic Facile Au Début, Peut Devenir Très Difficile Dans Les Lichens Anciens. *Press Med, Pathologies buccales*, 2016;45:227-239.
12. FIRTH NA, READE PC. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Implicated in Oral Mucosal Lichenoid Reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1989;67:41-44.
13. CLAYTON R, CHAUDHRY S, ALI I *et al.* Mucosal (Oral and Vulval) Lichen Planus in Women: Are Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Protective, and Beta-Blockers and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Associated with the Condition? *Clin Exp Dermatol*, 2010;35:384-387.
14. Oral Lichenoid Drug Eruption | DermNet New Zealand, accessed 29 October 2016. <http://www.dermnetnz.org/topics/oral-lichenoid-drug-eruption/>.
15. CAMPANA F, FRICAIN JC, SIBAUD V *et al.* Réactions Lichénoïdes. *Toxicités buccales des médicaments*. CdP, 2016: 33-38.
16. PATRÍCIA ANDRADE *et al.* Oral Lichen Planus in IBD Patients: A Paradoxical Adverse Effect of Anti-TNF- α Therapy. *Dig Dis Sci*, 2015;60:2746-2749.
17. FRICAIN JC, SIBAUD V, HAFIAN H *et al.* [Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease]. *Ann Dermatol Veneréol*, 2005;132:1017-1025.
18. MCPARLAND H, WARNAKULASURIYA S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam--a Review. *J Biomed Biotechnol*, 2012;2012:589569.
19. VAN DER MEIJ EH, MAST H, VAN DER WAAL I. The Possible Premalignant Character of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: A Prospective Five-Year Follow-up Study of 192 Patients. *Oral Oncology*, 2007;43:742-748.
20. MARES S, BEN SLAMA L, GRUFFAZ F *et al.* [Potentially malignant character of oral lichen planus and lichenoid lesions], *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*, 2013;114:293-298.
21. LODI G, CARROZZO M, FURNESS S *et al.* Interventions for Treating Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *Br J Dermatol*, 2012;166:938-947.
22. CHAMANI G, RAD M, ZAREI MR *et al.* Efficacy of Tacrolimus and Clobetasol in the Treatment of Oral Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Dermatol*, 2015;54:996-1004.
23. VAILLANT V, BORALEVI F, PASSERON T *et al.* Traitement du lichen érosif buccal par rapamycine topique vs bétaméthasone topique. Étude randomisée en double insu de 75 patients. *Ann Dermatol Vénérolog*, 2014;141:S259-260.
24. PETRUZZI M, DE BENEDITTIS M, CORTELAZZI R *et al.* Implant Rehabilitation in Patients with Oral Lichen Planus: An Overview. *Clin Oral Investig*, 2012;16:1347-1352.

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

Dermatite atopique sévère de l'adulte : décryptage d'une vraie maladie

Aujourd'hui, près de 100 000 patients adultes souffrent en France d'une maladie invalidante, trop souvent assimilée à un problème de peau banal ou à un simple eczéma : la dermatite atopique sévère. Sanofi Genzyme et l'Association Française de l'Eczéma s'engagent auprès des patients souffrant de dermatite atopique sévère afin d'améliorer significativement leur vie et celle de leur entourage.

Cette action repose sur deux initiatives permettant de sortir cette maladie de l'ombre : l'étude ecla, menée en vie réelle auprès de patients souffrant de dermatite atopique, et la 1^{re} campagne nationale de sensibilisation #MaPeauEstUnePrison (www.mapeauestuneprison.fr), révélant le vécu douloureux, sur les plans physique et psychologique des patients adultes. Ces deux initiatives permettent de mieux connaître et comprendre cette maladie chronique entourée d'interrogations et de préjugés.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Sanofi Genzyme

Le dossier – Dermatologie buccale

Lésions buccales : savoir évoquer une cause médicamenteuse

RÉSUMÉ : De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une symptomatologie buccale. Le spectre de ces manifestations orales est large et inclut notamment les accroissements gingivaux, les hyperpigmentations, les réactions lichénoïdes, les ulcérations ou une xérostomie. Il est souvent très difficile d'affirmer une imputabilité médicamenteuse dans ce contexte mais un certain nombre de critères doit être systématiquement évalué : la chronologie d'apparition du symptôme, sa régression lente à l'arrêt du traitement et sa réapparition à la réintroduction du médicament potentiellement inducteur.

Devant tout symptôme endobuccal, le clinicien doit, de principe, envisager une cause médicamenteuse. Cela doit cependant rester un diagnostic d'élimination et toutes les autres causes potentielles doivent être évoquées (notamment néoplasiques). Les lésions buccales d'origine médicamenteuse restent probablement encore sous-estimées.



V. SIBAUD¹, E. VIGARIOS²

¹ Service d'Oncodermatologie, Institut Claudius Regaud et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, TOULOUSE.

² Service de Médecine orale, Institut Claudius Regaud et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, TOULOUSE.

De nombreux symptômes buccaux peuvent avoir une origine médicamenteuse. Certains sont maintenant très bien connus des cliniciens, par exemple les accroissements gingivaux observés avec la ciclosporine, les pigmentations muqueuses des antipaludéens de synthèse ou encore les mucites induites par la chimiothérapie. En fait, la très grande majorité des lésions endobuccales observées dans notre exercice quotidien peut être potentiellement induite par un médicament. Cette étiologie reste cependant trop rarement évoquée. En outre, en dehors de certaines situations aiguës bien individualisées (syndromes de Lyell/Stevens-Johnson, érythème polymorphe qui ne seront pas traités dans ce chapitre), le diagnostic est en général difficile à confirmer :

- la chronologie est souvent très délicate à faire préciser par le patient, devant ces lésions souvent de découverte fortuite et fréquemment asymptomatiques ;

- de très nombreux médicaments ou classes thérapeutiques ont été impliqués mais le niveau de preuve, permettant de préciser les critères d'imputabilité intrinsèque, reste faible dans la plupart des cas ;

- il est enfin rarement possible, pour des raisons éthiques, d'arrêter le médicament pour s'assurer de la régression des lésions (souvent lente) puis de le réintroduire pour confirmer l'imputabilité extrinsèque du médicament suspecté !

Il n'en reste pas moins que le clinicien doit adopter une approche rigoureuse devant tout symptôme endobuccal et considérer, de principe, une origine médicamenteuse. Il est cependant utile de rappeler que ce diagnostic reste un diagnostic d'élimination et que les autres causes potentielles doivent être systématiquement évoquées, notamment une origine néoplasique (par exemple lors d'une ulcération persistante).

Le dossier – Dermatologie buccale

Nous abordons ici les principales situations cliniques où une origine médicamenteuse doit être envisagée.

■ Accroissements gingivaux

Données générales

Le développement d'un accroissement gingival est un effet indésirable classique de certains médicaments [1]. Historiquement décrit avec la phénytoïne (40 % des cas), il s'agit d'une complication relativement rare et qui s'observe aujourd'hui en France surtout avec les inhibiteurs calciques (effet-classe, 6 à 80 % selon les séries, plus fréquent avec la nifédipine) (**fig. 1**) et avec la ciclosporine (30 % des cas lors des traitements chroniques). Quelques cas ont été sporadiquement rapportés avec le tacrolimus, l'érythromycine, certains bêtabloquants, l'allopurinol, l'acide valproïque, le mycophénolate mofétil, l'érythromycine ou plus récemment avec les inhibiteurs BRAF [1, 2].

L'accroissement gingival apparaît progressivement après quelques semaines ou mois de traitement. Les papilles dentaires sont d'abord concernées puis les gencives marginale et attachée. L'accroissement peut être initialement limité mais il est le plus souvent diffus au moment du diagnostic, prédominant sur les versants vestibulaires et sur la partie mandibulaire ou maxillaire antérieure. Si les lésions sont classiquement



Fig. 1 : Accroissement gingival induit par la nifédipine (remerciements au Pr Fricain, Bordeaux).

non douloureuses, un saignement au contact est souvent présent et l'impact fonctionnel doit être systématiquement évalué (mastication, phonation, implantation dentaire...), notamment chez l'enfant. Cet accroissement gingival favorise également l'accumulation de la plaque dentaire, ce qui représente à la fois une conséquence et un facteur aggravant.

La physiopathologie de ces accroissements d'origine médicamenteuse reste mal connue, mais les lésions semblent surtout secondaires à une augmentation de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, avec accumulation des fibres de collagène. Celle-ci serait avant tout liée à un défaut de dégradation plutôt qu'à une augmentation de leur synthèse, notamment par une diminution d'activité de la collagénase [3]. Il n'y a donc pas systématiquement d'hyperplasie (augmentation du nombre des fibroblastes) ou d'hypertrophie (augmentation de la taille des fibroblastes) tissulaire associée et le terme d'accroissement apparaît donc plus approprié.

Les autres étiologies d'accroissement gingival doivent être de principe éliminées [1, 2] : néoplasies (carcinomes épidermoïdes ou verruqueux, leucémies aiguës myéloïdes), granulomatoses (maladie de Wegener, sarcoïdose, granulomatoses oro-faciale, maladie de Crohn), fibromatose gingivale héréditaire, scorbut, gingivite à plasmocytes...

La prise en charge repose avant tout sur le contrôle de l'inflammation gingivale, avec un accompagnement odontologique très rigoureux (réhabilitation bucco-dentaire, détartrage régulier, assainissement gingivo-dentaire). Ces mesures doivent être mises en place dès l'instauration d'un traitement potentiellement inducteur. Si la situation médicale le permet, un changement de classe thérapeutique doit être discuté. Les lésions régressent alors très progressivement à l'arrêt du traitement. Une gingivectomie peut être nécessaire dans certaines situations.

■ Réactions lichénoïdes

1. Données générales

De nombreux médicaments peuvent induire une réaction lichénoïde de la muqueuse buccale. Il s'agit cependant d'une situation clinique ici aussi relativement rare, notamment en comparaison aux réactions lichénoïdes médicamenteuses à localisation cutanée. Ce diagnostic n'est donc pas souvent évoqué en pratique, les lésions pouvant se développer de nombreux mois après l'introduction de la molécule inductrice. De plus, ces lésions lichénoïdes sont dans la grande majorité des cas tout à fait comparables à celles du lichen plan, tant au niveau clinique qu'histologique [4]. Toutes les lésions élémentaires qui s'observent dans le lichen plan peuvent se voir : réseau réticulé, forme érythémateuse, atrophique et/ou érosive, ulcération, lésions en nappe. Certains auteurs ont toutefois proposé quelques critères distinctifs indirects : lésions unilatérales, atteinte de bastions atypiques, présence d'un infiltrat inflammatoire plus diffus, de corps apoptotiques intraépithéliaux ou, de façon plus fréquente, de mastocytes ou d'éosinophiles.

Le diagnostic doit avant tout reposer sur les critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque (apparition progressive après introduction, régression à l'arrêt, récurrence à la réintroduction) lorsque l'anamnèse le permet. L'atteinte lichénoïde régresse à l'arrêt du traitement, ce qui la distingue du lichen plan idiopathique. Il faut noter que les lésions ne disparaissent souvent qu'après plusieurs mois. De plus, la situation médicale n'autorise pas toujours cette interruption thérapeutique. Dans tous les cas, une surveillance est nécessaire puisque le risque de transformation maligne n'est probablement pas nul, et potentiellement supérieur à celui du lichen plan. Le maintien du traitement inducteur doit donc se décider en concertation avec l'équipe médicale du patient et une biopsie doit être réalisée au moindre

doute. La prise en charge symptomatique repose avant tout sur la corticothérapie locale (clobétasol).

2. Principaux médicaments inducteurs

De nombreuses familles thérapeutiques ont été impliquées, en général à partir d'observations ou de courtes séries. Les médicaments les plus cités dans la littérature sont les sels d'or, la pénicillamine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. D'autres médicaments peuvent parfois aussi induire ces réactions lichénoïdes : les bêtabloquants, les sulfamides hypoglycémifiants, l'interféron alpha (fig. 2), l'hydrochlorothiazide, la carbamazépine (fig. 3A et B), certains



Fig. 2 : Réaction lichénoïde apparue sous interféron alpha.



Fig. 3. A : Réaction lichénoïde induite par la carbamazépine. B : Régression de la réaction lichénoïde à 2 mois de l'arrêt de la carbamazépine.

antipaludéens de synthèse, l'allopurinol, le lithium... [5]

Plus récemment, de nouvelles molécules ont été incriminées, notamment en oncologie, incluant le rituximab (anticorps anti-CD20) et surtout l'imatinib (thérapie ciblée inhibant le PDGFR, BCR-ABL et c-KIT) et les nouveaux inhibiteurs de *checkpoints* immunologiques ciblant le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab). D'autres anticorps monoclonaux, ciblant le TNF alpha, ont également été cités (adalimumab, infliximab).

■ Pigmentations muqueuses

1. Données générales

De nombreux médicaments ou classes thérapeutiques peuvent favoriser le développement progressif d'une hyperpigmentation muqueuse endobuccale. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces pigmentations induites sont multiples et varient en fonction des médicaments :

- formation de complexes médicaments/fer-hémossidérine ou mélanine (tétracyclines, antipaludéens de synthèse, par exemple) ;
- stimulation directe de la mélanogénèse (agents chimiothérapeutiques, par exemple) ;
- couleur intrinsèque du médicament (clofazimine, par exemple) ;
- stimulation de l'ACTH ou pigmentation post-inflammatoire [5].

Les lésions sont asymptomatiques et le plus souvent de découverte fortuite. Elles peuvent être diffuses ou multifocales, la couleur variant du gris-bleu au marron-noir en fonction des molécules. L'ensemble des muqueuses (kératinisée ou non kératinisée) peut être concerné. Certaines localisations sont cependant assez évocatrices, notamment l'atteinte palatine. Une atteinte cutanée ou unguéale (mélanonychies) associée n'est pas rare et doit être systématiquement recherchée.



Fig. 4. A : Pigmentation de la face ventrale de la langue sous doxorubicine. B : Très nette régression de la pigmentation induite à 8 mois de l'arrêt de la doxorubicine.

Même si le contexte est très évocateur, il s'agit avant tout d'un diagnostic d'élimination et les autres causes d'hyperpigmentations diffuses ou multifocales doivent être systématiquement évoquées [6] : pigmentation physiologique ethnique, mélanose tabagique, lentiginoses (maladies de Laugier-Hunziker ou exceptionnellement de Peutz-Jeghers), et surtout une maladie systémique sous-jacente (hémochromatose, maladie d'Addison, VIH). De même, la possibilité d'un mélanome doit être éliminée de principe et une biopsie réalisée au moindre doute.

L'évolution de ces pigmentations médicamenteuses est bénigne et les lésions régressent, là encore, lentement à l'arrêt du traitement (fig. 4A et B).

2. Principaux médicaments inducteurs [5]

● Antipaludéens de synthèse

Il s'agit d'une toxicité classique de la chloroquine. La pigmentation induite est fréquente au niveau cutané mais l'atteinte muqueuse est possible, d'aspect gris-bleu, notamment sur le palais dur [7]. Un

Le dossier – Dermatologie buccale

contrôle ophtalmologique systématique est nécessaire afin d'éliminer des dépôts rétinien associés. L'hydroxychloroquine est plus rarement en cause.

● *Minocycline*

L'os et les dents sont plus souvent concernés par une pigmentation secondaire. La muqueuse buccale peut cependant être aussi directement atteinte, que ce soit au niveau jugal ou gingival, des lèvres ou de la langue. Cela est plus rare avec la tétracycline.

● *Chimiothérapies*

La constatation d'une pigmentation orale est classique après traitement par des agents cytotoxiques. Les lésions sont souvent multifocales (**fig. 4A et B**). Les principales molécules inductrices sont l'hydroxyurée, la capécitabine, les taxanes, le pémétrédex, la bléomycine, le fluorouracile [8].

● *Imatinib*

Cette thérapie ciblée peut parfois s'associer à une pigmentation palatine bleutée assez caractéristique.

● *Zidovudine*

Le développement de lésions orales hyperpigmentées est significativement plus fréquent chez les patients VIH+, surtout en cas de traitement par zidovudine.

● *Autres médicaments*

Un certain nombre d'autres médicaments ont été associés à la survenue de pigmentations orales, même si leur imputabilité n'a pas toujours été strictement établie : kétoconazole, interféron alpha, phénytoïne, clofazimine (coloration orangée), amiodarone, chlorpromazine, certains contraceptifs oraux.

● *Traitements topiques*

Citons notamment le tacrolimus en pommade ou surtout la chlorhexidine

en bain de bouche, qui peut induire une coloration brunâtre de la langue et surtout des dents.

■ **Xérostomie**

1. Données générales

La xérostomie est un symptôme qui se définit par une sécheresse de la cavité buccale. Son incidence dans la population générale est mal connue. Elle peut être subjective (sensation de bouche sèche) ou objective (hyposialie) [9]. Les étiologies de l'hyposialie sont variées (irradiation cervico-faciale, syndrome de Goujerot-Sjögren...) mais l'étiologie médicamenteuse reste la plus fréquente [10]. Les mécanismes physiopathologiques varient selon les médicaments : blocage des récepteurs muscariniques par effet anticholinergique (antidépresseurs tricycliques, par exemple), effet sympathomimétique (certains anti-hypertenseurs centraux, par exemple), inhibition de canaux calciques voltage-dépendants (inhibiteurs calciques, par exemple), atteinte lymphocytaire de type auto-immun au niveau des glandes salivaires (immunothérapie ciblant PD-1/PD-L1) [5].

Le diagnostic d'hyposialie repose sur la mise en évidence de signes fonctionnels (besoin de boire plus fréquent, sensation de brûlure) et de signes cliniques (muqueuse buccale vernissée par absence de lubrification, atrophie muqueuse, dépôt de salive riche en mucine...). Un test au sucre doit être préconisé à titre systématique pour mieux objectiver le déficit salivaire. D'autres examens paracliniques peuvent être indiqués mais leur mise en œuvre complexe (débitmétrie salivaire) et leur coût (scintigraphie) en limitent l'utilisation en pratique courante. La prise en charge de la xérostomie d'origine médicamenteuse repose sur une adaptation posologique ou une substitution du traitement inducteur, associé parfois à un traitement substitutif sialagogue [11].

2. Principaux médicaments inducteurs

Voici une liste non exhaustive des principaux médicaments inducteurs [5, 10] :

- antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- antipsychotiques, quelles que soient les classes ;
- antihistaminiques de première génération ;
- chimiothérapies : de nombreuses molécules de chimiothérapies cytotoxiques sont à l'origine d'une xérostomie qui peut parfois persister très à distance de l'arrêt ;
- immunothérapies anticancéreuses : une xérostomie est observée chez moins de 5 % des patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Elle peut en revanche être parfois très sévère (**fig. 5**) ;
- certains antihypertenseurs (bêtabloquants, IEC, sartans, inhibiteurs calciques notamment) ;
- autres médicaments (diurétiques, rétinoïdes, antispasmodiques, antiparkinsoniens, bronchodilatateurs, triptans, opioïdes, inhibiteurs de la pompe à protons...).



Fig. 5. Xérostomie apparue sous immunothérapie (nivolumab).

■ **Ulcérations**

1. Données générales

Les ulcérations buccales sont un motif fréquent de consultation et présentent un large spectre étiologique [12]. De nombreux médicaments peuvent être à

l'origine d'ulcérations muqueuses mais une imputabilité exclusive reste souvent difficile à démontrer. L'ulcération médicamenteuse est le plus souvent douloureuse, monofocale et n'excède en général pas 1 cm. Elle survient préférentiellement sur la muqueuse non kératinisée, de façon non exclusive, et son aspect histologique est volontiers non spécifique. Il s'agit de lésions d'emblée ulcérées, évoluant sur un mode chronique et récidivant à la prise du médicament. Plus rarement, des ulcérations peuvent apparaître secondairement à des lésions bulleuses, par exemple dans le cadre de maladies bulleuses auto-immunes ou de toxidermies sévères induites par un médicament. Le temps d'apparition est variable, allant de quelques jours à parfois plusieurs mois. Les mécanismes physiopathologiques régissant ces ulcérations ne sont pas toujours bien connus et différent selon les médicaments [5].

Il est cependant nécessaire de rappeler que devant toute ulcération persistante de la muqueuse buccale, il est indispensable d'éliminer les autres causes possibles d'ulcérations (traumatiques, infectieuses, hématologiques...) et surtout d'envisager systématiquement la possibilité d'un carcinome épidermoïde débutant. Une biopsie devra donc être réalisée au moindre doute [12].

2. Principaux médicaments inducteurs d'ulcération buccale

● *Nicorandil*

Il s'agit du médicament le plus fréquemment impliqué dans la survenue d'une ulcération buccale (0,2 à 5 % des patients traités) (*fig. 6*) [13]. Les lésions sont dose-dépendantes et se développent après plusieurs semaines de traitement, préférentiellement sur la langue. Elles évoluent sur un mode chronique, peuvent être multiples, plus ou moins profondes, souvent supracentimétriques et dépourvues de halo érythémateux. L'atteinte peut aussi concerner

les muqueuses génitale ou digestive et des ulcérations cutanées sont possibles. Ces ulcérations régressent en quelques semaines à l'arrêt du traitement. Cela a conduit à l'élaboration de restrictions à l'utilisation de cette molécule par l'ANSM.

● *Inhibiteurs de mTOR (évérolimus, temsirolimus)*

Ces thérapies ciblées inhibitrices de kinase, enregistrées notamment dans le cancer du sein et du rein métastatique, induisent des ulcérations aphtoïdes assez caractéristiques dans 20 à 50 % des cas. Les lésions sont souvent multiples, de petite taille et localisées sur la muqueuse non kératinisée (*fig. 7*). Elles peuvent nécessiter une concession posologique, notamment au début du traitement et en cas d'association avec l'exémestane.

● *AINS* (le piroxicam, le naproxène et les anti-COX-2) [10].



Fig. 6 : Ulcération linguale induite par le nicorandil (remerciements au Dr F. Campana, Marseille).



Fig. 7 : Multiples ulcérations aphtoïdes du voile du palais induites par inhibiteur mTOR (évérolimus).

● *Autres médicaments potentiellement inducteurs*

Chimiothérapies cytotoxiques (5-FU, cisplatine, méthotrexate...), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, bêtabloquants, antiagrégants plaquettaires, immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil, sirolimus, méthotrexate), lithium, autres thérapies ciblées (multikinases à activité antiangiogénique, anti-EGFR).

3. Médicaments inducteurs de maladies bulleuses auto-immunes

Le déclenchement d'une dermatose à IgA linéaire par un médicament est possible mais l'atteinte muqueuse est plutôt rare dans ce contexte. De nombreux cas ont été décrits avec la vancomycine mais d'autres médicaments peuvent être impliqués (furosémide, bêtalactamines, certains AINS, amiodarone, atorvastatine...) [14]. Beaucoup plus exceptionnellement, quelques cas de pemphigoïdes bulleuses/cicatricielles (spironolactone, antipsychotiques, sulfonamides) ou de pemphigus (pénicillamine, AINS, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ont été rapportés.

4. Érythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe correspond à une réaction immunoallergique qui peut aussi se manifester par des lésions endobuccales. Il s'agit alors, dans la majorité des cas, d'ulcérations muqueuses récidivant sur la même zone anatomique et survenant après la prise cyclique de certains médicaments. Les lésions sont souvent multiples mais les localisations sur le palais dur et la face dorsale de la langue peuvent être évocatrices en cas de lésion unique [15]. Une pigmentation muqueuse résiduelle est très rarement observée.

Le diagnostic est difficile à évoquer en cas d'atteinte orale exclusive (5 % des cas). Les principaux médicaments inducteurs sont les antibiotiques

Le dossier – Dermatologie buccale

(bêtalactamines, cotrimoxazole, tétracyclines), les AINS, certains antihistaminiques ou le paracétamol.

BIBLIOGRAPHIE

1. SIBAUD V, VIGARIOS E, TAVITIAN S *et al.* Gingival enlargement: Practical management. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:467-481.
2. KHERA P, ZIRWAS MJ, ENGLISH JC. Diffuse gingival enlargement. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:491-499.
3. BROWN RS, ARANY PR. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Dis*, 2015;21:e51-61.
4. DUDHIA BB, DUDHIA SB, PATEL PS *et al.* Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: evolution or revolution. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2015;19:364-370.
5. CAMPANA F, FRICAIN JC, SIBAUD V *et al.* Toxicités buccales des médicaments. Guide pratique. Paris : CdP, 2016, 197 p.
6. FRICAIN JC, SIBAUD V. Pigmentations de la muqueuse buccale. *Presse Med*, 2017;46:303-319.
7. JALLOULI M, FRANCÈS C, PIETTE JC *et al.* Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus. A case-control study. *JAMA Dermatol*, 2013;149:935-940.
8. SIBAUD V, FRICAIN JC, BARAN R *et al.* Pigmentary disorders induced by anti-cancer agents. part I: chemotherapy. *Ann Dermatol Venereol*, 2013;140:183-196.
9. SCULLY C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*, 2003;9:165-176.
10. YUAN A, WOO SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015;119:35-47.
11. TURNER MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, complications, and medical management. *Dent Clin North Am*, 2016;60:435-443.
12. VIGARIOS E, DE BATAILLE C, CAMPANA F *et al.* Ulcérations chroniques ou récidivantes de la langue. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:297-308.
13. PISANO U, DEOSARAN J, LESLIE SJ *et al.* Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther*, 2016;33:320-344.
14. INGEN-HOUSZ-ORO S. Dermatose à IgA lineaire: revue de littérature. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:214-220.
15. ÖZKAYA E. Oral mucosal fixed drug eruption: characteristics and differential diagnosis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:e51-e58.

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

Le dossier – Dermatologie buccale

Actualités sur les stomatodynies

RÉSUMÉ : Les stomatodynies sont des sensations pathologiques buccales non liées à une pathologie muqueuse. Leur origine réside donc plutôt dans le système nerveux, avec des étiologies plutôt neurologiques pour certains patients et plutôt psychologiques pour d'autres.

Les traitements sont peu codifiés mais reposent habituellement sur les antidépresseurs et les GABA-ergiques. Les psychothérapies peuvent aussi être utiles.



L. MISERY
Service de Dermatologie,
CHU de BREST.

Les stomatodynies sont des douleurs buccales qui ne sont pas liées à un problème muqueux. L'examen est donc normal ou ne montre pas de lésion pouvant expliquer ces douleurs. Habituellement, ce sont des glossodynies, c'est-à-dire qu'elles sont localisées uniquement à la langue, mais les sensations peuvent être perçues dans d'autres localisations buccales, et même atteindre les lèvres et la région péri-buccale. Les sensations ne sont pas toujours des douleurs : il peut aussi s'agir de sensations de picotements, de brûlures, de décharges électriques ou même de prurit.

Les stomatodynies sont liées à un problème nerveux, au sens large du terme. Leur physiopathologie est discutée, parfois de manière polémique : neuropathie ? dépression masquée ? les deux ? Pour tenter de trancher, nous avons réalisé une étude recherchant des éléments en faveur d'une douleur avec l'échelle DN4 et des signes de dépression ou d'anxiété avec l'échelle HAD. La vérité n'est certainement pas univoque puisqu'un tiers des patients avait une douleur neuropathique et un autre tiers des troubles psychiques, les deux populations pouvant d'ailleurs se superposer [1].

Pourtant, la sémiologie est assez unificatrice dans la mesure où les stomatodynies augmentent d'intensité au cours de la journée, sont calmées par les repas et

aggravées par le stress. Elles sont plus fréquentes chez la femme, surtout après la ménopause. Des troubles du goût (dysgueusie, agueusie) ou une sensation de bouche sèche peuvent être associés. L'intensité des symptômes peut aller d'une simple gêne à des douleurs insupportables et envahissantes.

Selon les études, la prévalence varie de 0,1 à 3,9 %. Causes possibles, l'anxiété et surtout la dépression peuvent aussi être des conséquences car le retentissement sur la qualité de vie peut être important. Alors que l'on admettait que la stomatodynie était volontiers associée à d'autres douleurs chroniques mal expliquées, il semble que cela ne soit pas le cas, selon une revue systématique récente [2].

Si l'examen buccal est normal, le diagnostic différentiel ne peut se discuter qu'avec d'autres neuropathies (topographie évocatrice, avec en particulier les névralgies dentaires et les névralgies du trijumeau) ou avec le bruxisme (douleurs du bout de la langue et mouvements inconscients de l'appareil manducateur, surtout pendant le sommeil, conduisant à une usure des dents caractéristique).

Si la recherche physiopathologique est de plus en plus active, il en est de même pour la recherche thérapeutique et une revue *Cochrane* vient de faire le point [3], mais en incluant seulement

Le dossier – Dermatologie buccale

les études comparant une intervention à un placebo, soit 23 études. Aucun traitement n'avait d'effet clairement favorable. Avec un niveau de preuve qualifié de très bas, le clonazépam topique (dont la prescription est désormais réservée aux neurologues en France) et la gabapentine ou la prégabaline semblent néanmoins utiles.

Quant aux antidépresseurs, aux cholinergiques et aux benzodiazépines systémiques, les résultats sont qualifiés d'insuffisants ou contradictoires. Il faut quand même noter que 4 études sont en faveur d'un effet favorable à long terme des psychothérapies.

Dans notre pratique, nous utilisons volontiers la gabapentine et la prégabaline quand une composante neuropathique est au premier plan et les

antidépresseurs (tricycliques mais surtout inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) [4] quand une composante psychique est au premier plan. Nous utilisons de plus en plus la duloxétine, à la croisée des théories physiopathologiques et qui a l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la dépression mais aussi de la douleur. Le traitement pharmacologique doit être prolongé pendant au moins 6 mois. Une psychothérapie associée est souvent très utile à condition que les patients évoquent volontiers une souffrance psychique et/ou des événements stressants comme facteurs de déclenchement.

questionnaire study of neuropathic and psychological components. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:171-178.

2. MOISSET X, CALBACHO V, TORRES P *et al.* Co-occurrence of pain symptoms and somatosensory sensitivity in burning mouth syndrome: A systematic review. *PLoS One*, 2016;11:e0163449.
3. McMILLAN R, FORSELL H, BUCHANAN JA *et al.* Interventions for treating burning mouth syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;11:CD002779.
4. FLEURET C, LE TOUX G, MORVAN J *et al.* Use of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of burning mouth syndrome. *Dermatology*, 2014;228:172-176.

BIBLIOGRAPHIE

1. SEVRAIN M, BRENAUT E, LE TOUX G *et al.* Primary burning mouth syndrome: A

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

14^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE

Jeudi 11 et vendredi 12 octobre 2018

Palais des Congrès – Versailles



Le dossier – Dermatologie buccale

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Aphtes et aphtoses

- Le diagnostic d'aphte est clinique : ulcération inflammatoire ovalaire à fond jaunâtre, à bord net entouré d'un halo rouge vif.
- Une ulcération indolore qui ne guérit pas en 15 jours doit faire éliminer un carcinome.
- Des "aphtes" qui récidivent au même endroit sont des lésions d'herpès récurrent.
- Le sucralfate en topique est un traitement validé des aphtes.
- Colchicine et vitamine B12 ont un bon rapport efficacité/risque en traitement préventif des aphtoses.

Maladies bulleuses de la cavité buccale

- L'atteinte buccale au cours des maladies bulleuses est souvent inaugurale ou isolée.
- L'analyse fine de la sémiologie permet d'orienter le diagnostic.
- Les biopsies (histologie standard et immunofluorescence directe) sont essentielles pour poser un diagnostic.
- Des soins buccaux bien conduits soulagent le patient en attendant une prise en charge plus globale.

Actualités dans le lichen plan oral

- Contrairement au lichen plan cutané, le lichen plan oral a très souvent une évolution chronique longue et par poussées qu'il faut bien expliquer au patient.
- Beaucoup de lichens plans oraux sont asymptomatiques, non "actifs" et ne nécessitent pas de traitement.
- Il faut biopsier le lichen plan "atypique" (car unilatéral, très asymétrique, sans réseau réticulé bien franc, très inflammatoire, etc.) qui n'est peut-être pas un lichen plan mais une lésion lichénoïde orale. Cela permettra de rechercher une dysplasie et de rapprocher le suivi.
- Il faut suivre le lichen plan oral au moins 1 fois par an et ne pas hésiter à biopsier dans le suivi.
- Il convient de faire préciser la présence d'une dysphagie qui orientera vers une atteinte ORL ou œsophagienne à confirmer et à suivre également.
- Il est utile de rechercher une prise médicamenteuse "récente", surtout dans les lichens plans asymétriques, inflammatoires.
- Le traitement de base fait appel aux corticoïdes locaux essentiellement, parfois le tacrolimus local en 2^e intention. Dans les lichens plans oraux érosifs sévères, la corticothérapie générale est nécessaire, parfois relayée par des immunomodulateurs.
- Travailler conjointement avec le dentiste pour réduire les éléments traumatisants (prothèses, matériaux de restauration dentaire) et assurer une bonne hygiène bucco-dentaire, un détartrage régulier est essentiel.
- Le tabac est fortement déconseillé.

Revue générale

Hiérarchisation des traitements du psoriasis sévère en 2017

RÉSUMÉ : Le traitement du psoriasis sévère a clairement évolué en 2016 avec la commercialisation du premier anti-IL17, le sécukinumab. Des blanchiments presque complets (PASI 90 et 100) peuvent enfin s'observer. Toutefois, cette commercialisation suivie maintenant par une 2^e molécule (ixékizumab) ne doit pas faire oublier certaines règles fondamentales : les topiques demeurent efficaces dans des formes peu étendues, les molécules orales sont souvent suffisantes, notamment le méthotrexate qui doit rester un traitement de 1^{re} ligne si possible.

Évolution thérapeutique certes importante pour les traitements biologiques, mais la hiérarchie des traitements ne doit pas pour autant être bouleversée pour le moment.



P.-A. BECHEREL

RESOPSO
Unité de Dermatologie
et Immunologie clinique,
Hôpital Privé d'ANTONY.

Une précision nosologique est nécessaire au début de cette revue : les psoriasis sévères sont en fait confondus dans les recommandations officielles avec les formes modérées, les critères retenus étant une surface cutanée atteinte (BSA) $\geq 10\%$ et un score PASI ≥ 10 (fig. 1). Les scores de qualité de vie (l'échelle DLQI en pratique) ne sont donc pas utilisés [1].

Or, la plupart de ces définitions courantes de la gravité de la maladie, de la réussite et de l'échec thérapeutiques ont été élaborées aux fins d'usage dans les essais cliniques. Les valeurs seuils numériques se rapportant à des paramètres aisément quantifiables, comme la surface corporelle atteinte, sont mal adaptées à la pratique clinique courante car elles ne reflètent pas le fardeau réel de la maladie qui pèse sur les patients.

Il est impératif de définir de nouvelles normes plus représentatives, axées sur les patients, pour évaluer le fardeau de la maladie et la réussite thérapeutique en pratique clinique.



Fig. 1 : Psoriasis sévère typique.

I Revues générales

Outils utilisés pour déterminer la gravité du psoriasis en plaques

Dans la pratique clinique, la détermination de la gravité du psoriasis en plaques comprend une évaluation objective de l'étendue et des symptômes de la maladie, et une évaluation subjective des répercussions du psoriasis sur la vie du patient. Parmi les mesures de gravité normalisées, on trouve des outils d'évaluation des symptômes et de l'atteinte cutanée, tels que la surface corporelle atteinte (BSA) et l'indice de surface et de gravité du psoriasis (PASI), ainsi que des outils d'évaluation de la qualité de vie, comme l'indice de qualité de vie en

dermatologie (DLQI) et l'échelle SF-36 (**tableau I**). L'utilisation d'outils conçus spécifiquement pour évaluer les psoriasis palmoplantaire, unguéal et du cuir chevelu est moins répandue.

Mais la gravité repose désormais également sur les comorbidités cardiovasculaires bien établies. Le surrisque d'infarctus du myocarde et d'AVC au cours des psoriasis sévères conduit désormais à choisir des molécules pouvant si possible réduire ce risque.

Face à la multiplication des nouveaux médicaments disponibles, les dermatologues et autres praticiens peuvent avoir du mal à choisir entre les différentes

options thérapeutiques. C'est pourquoi cet article propose, de la manière la plus concise possible, des recommandations fondées sur des données soit publiées, soit issues de pratiques cliniques partagées consensuelles, destinées aussi bien aux dermatologues qu'aux généralistes.

Quels critères de choix ?

La population cible atteinte de psoriasis et éligible aux biomédicaments est estimée entre 10 000 et 15 000 patients. Cependant, la question de la place respective de toutes ces molécules déjà présentes et des nouvelles à venir se pose. L'efficacité, la tolérance et le coût

Mesure	Description
Mesures des symptômes et de l'atteinte cutanée	
BSA (surface corporelle atteinte)	Pourcentage de la surface corporelle atteinte par le psoriasis. Cette estimation est obtenue à partir de la paume du sujet (main posée à plat avec tous les doigts serrés, pouce inclus) représentant 1 % de la surface corporelle totale.
PASI (indice de surface et de gravité du psoriasis)	Indice de la gravité (épaisseur, rougeur, desquamation) et étendue de la maladie sur le corps. L'échelle de l'indice va de 0 à 72 (0 = absence de maladie ; 72 = atteinte maximale). L'indice PASI combine l'évaluation de 4 parties du corps : la tête et le cou, les membres supérieurs, le tronc et les membres inférieurs. On attribue à chaque partie atteinte une valeur numérique de 1 à 6 correspondant à la proportion de peau atteinte par le psoriasis : <ul style="list-style-type: none"> ● 1 : 0 à 9 % ● 2 : 10 à 29 % ● 3 : 30 à 49 % ● 4 : 50 à 69 % ● 5 : 70 à 89 % ● 6 : 90 à 100 %. Dans chaque partie, la gravité des trois signes de la maladie – érythème (E), épaisseur/induration (i) et desquamation (S) – est évaluée sur une échelle en 5 points : <ul style="list-style-type: none"> ● 0 : aucune ● 1 : faible ● 2 : modérée ● 3 : grave ● 4 : très grave. Pour chacune des 4 parties du corps, les cotes des trois signes sont additionnées puis multipliées par la valeur numérique correspondant à la proportion de peau atteinte. Les résultats obtenus sont ensuite multipliés par les coefficients suivants qui représentent la part de chaque partie du corps dans la surface corporelle totale : <ul style="list-style-type: none"> ● cou et tête : 0,1 ● membres supérieurs : 0,2 ● tronc : 0,3 ● membres inférieurs : 0,4. Finalement, les cotes des 4 parties du corps sont additionnées pour donner l'indice PASI global.
Évolution du PASI	L'évolution de la gravité est indiquée en termes d'évolution de variation du pourcentage par rapport à l'état initial. Ainsi, un indice PASI 75 correspond à une diminution de 75 % (amélioration) de la gravité sur l'échelle PASI ; un indice PASI 125 correspond à une augmentation (aggravation) de la gravité supérieure de 25 % par rapport à l'état initial.
Évaluation globale du médecin (PGA)	Évaluation de la gravité de la maladie (disparition totale/disparition quasi totale/légère/modérée/grave/très grave) à un moment précis.
Mesures de la qualité de vie	
DLQI (indice de qualité de vie en dermatologie)	Questionnaire destiné aux patients afin d'évaluer les démangeaisons, la douleur, le sentiment de gêne/embaras, les problèmes liés au traitement et les répercussions de la maladie cutanée sur les activités quotidiennes, les relations personnelles et l'activité sexuelle du patient. Échelle de 0 (aucune répercussion) à 30 (répercussions maximales).
Échelle SF-36	Outil de qualité de vie général (non spécifique à la dermatologie) comportant plusieurs dimensions : fonctionnement physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, perceptions de la santé générale, vitalité, fonctionnement social, retentissement émotionnel et santé mentale.

Tableau I : Outils d'évaluation habituels de la gravité du psoriasis.

ABSOLUMENT STELARA[®]



**1^{ère} 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 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 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.

 **Stelara[®]**
(ustekinumab)

Complice au fil des saisons

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.

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. Ustekinumab Periodic Benefit Risk Evaluation Report /Periodic Safety Update Report - 1 January 2016 to 31 December 2016 – p4 • 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.

I Revues générales

du traitement seront certainement des critères discriminants, mais deux autres axes de réflexion semblent devoir être également pris en considération pour guider le choix thérapeutique : l'efficacité sur les différentes composantes de la maladie psoriasique, notamment le rhumatisme psoriasique, et l'existence de comorbidités.

En effet, si les formes axiales ou périphériques du rhumatisme psoriasique répondent très bien aux anti-TNF α , la démonstration de l'efficacité de ces nouvelles biothérapies, notamment des anti-IL17, à un niveau équivalent n'est pas évident. La solution résidera peut-être dans le développement de molécules bimodales (anti-TNF α et anti-IL17).

Pour l'heure, il n'y a pas de recommandations officielles. Il revient au clinicien d'évaluer au cas par cas.

Proposition d'un algorithme décisionnel

En 2017, les traitements conventionnels restent en 1^{re} ligne.

>>> Le méthotrexate (MTX) reste le pilier du traitement du psoriasis modéré à sévère depuis sa première utilisation il y a près d'un demi-siècle. Non seulement parce que l'AMM des biothérapies nous y contraint, mais aussi parce qu'au fil des ans, son efficacité, son faible coût, la facilité relative de son administration, ont contribué à faire du MTX le médicament de choix dans la gestion du psoriasis modéré à sévère [2].

La rémission est totale dans 50 % des cas et partielle dans 28,5 % des cas dans une méta-analyse récente [2]. La dose hebdomadaire varie de 10 à 25 mg. Le choix entre les formes orales ou sous-cutanées semble équivalent en termes d'efficacité, la tolérance digestive pouvant aider la décision. La durée moyenne de traitement peut dépasser 3 ans. Le suivi des patients se fait grâce à un bilan biologique

simple (Fibrotest par exemple, fiable et reproductible mais non remboursé dans cette indication) ou au Fibroskan. Les transaminases seules n'ont que peu d'intérêt. La supplémentation en acide folique doit être constante. Son efficacité est constatée dès le 3^e mois ; 50 % des patients sont toujours en rémission complète après 24 mois de traitement. Les effets secondaires sont rares, sans doute grâce à la supplémentation en acide folique. Par ailleurs, le faible prix du MTX est bien sûr incontournable. Le MTX reste un traitement de choix que l'on a l'habitude de prescrire : il est sûr, efficace, de faible coût et bien toléré.

>>> La ciclosporine A (seule spécialité en pratique) : son efficacité clinique dans le traitement du psoriasis en plaques a été démontrée par de nombreuses études contrôlées. Le bénéfice clinique est habituellement objectivable après 1 mois de traitement et il est maximal après 3 mois. L'efficacité de la ciclosporine est dose-dépendante mais la dose utile varie d'un malade à l'autre et doit être adaptée individuellement. Le profil de tolérance est meilleur chez les sujets de moins de 50 ans, ayant des résistances vasculaires basses et sans surpoids.

Dans une méta-analyse, les auteurs ont démontré la supériorité de la ciclosporine comparée au placebo dans le traitement de psoriasis en plaques modéré à sévère (différence de risque de 25 % ; IC 95 % : 10-40 %) [3]. La ciclosporine à la dose de 2,5 et 5 mg/kg/jour est significativement plus efficace que l'acitrétine. Le taux de succès, défini comme une amélioration d'au moins 75 % du PASI (PASI 75), est plus élevé avec des doses de 5 mg/kg/jour. On estime que 20 % des malades obtiennent un PASI 75 avec des doses quotidiennes de 1,25 mg/kg/jour, 50 % avec des doses de 2,5 mg/kg/jour et 90 % avec des doses de 5 mg/kg/jour [3]. Le traitement continu paraît plus efficace que le traitement intermittent.

D'autres formes cliniques de psoriasis peuvent être traitées avec succès par la

ciclosporine bien que les résultats aient été documentés de façon moins rigoureuse que dans le psoriasis en plaques : le psoriasis pustuleux palmoplantaire et le psoriasis des ongles. Dans le psoriasis pustuleux palmoplantaire, des doses faibles de ciclosporine de 1 à 2,5 mg/kg/jour permettent une diminution du nombre des éléments pustuleux de 50 % avec une bonne tolérance. Dans l'érythrodermie psoriasique, des doses de 3 à 5 mg/kg/j ont été utilisées [3].

Le bilan préthérapeutique de la ciclosporine doit comprendre un examen clinique complet avec une prise du poids et de la tension artérielle, un recueil des antécédents du patient et de la prise des médicaments concomitants. Le bilan biologique de départ comporte un dosage des électrolytes sanguins, de la créatinine sérique, de l'urée, un hémogramme, un bilan hépatique, un dosage du cholestérol et des triglycérides, un dosage du magnésium et un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer. Il est important de déterminer la réserve fonctionnelle rénale avant traitement par l'estimation de la clairance de la créatinine par une formule type MDRD. Une clairance de la créatinine supérieure à 90 mL/min témoigne d'une fonction rénale normale. Il est recommandé de vérifier l'absence d'infection virale chronique hépatique. Un examen gynécologique récent avec frottis cervico-vaginal est important chez la femme afin d'éliminer une infection à papillomavirus oncogènes. Il est fortement recommandé aux patients avant l'initiation du traitement d'être à jour pour le dépistage des cancers (cancers de l'utérus, colorectal, du sein et de la prostate), selon les recommandations de leur pays.

Le bilan à réaliser avant la mise en place et au cours du traitement est détaillé dans le **tableau II**.

Il y a peu de données pour le psoriasis pustuleux généralisé et le psoriasis en gouttes. L'efficacité de la ciclosporine dans le rhumatisme psoriasique est

Paramètres à surveiller	Avant traitement	Fréquence de surveillance
Numération formule sanguine	X	Tous les 15 jours pendant 2 mois, puis mensuellement
Bilan hépatique	X	Tous les 15 jours pendant 2 mois, puis mensuellement
Ionogramme	X	Tous les 15 jours pendant 2 mois, puis mensuellement
Créatinine sérique	X	Tous les 15 jours pendant 2 mois, puis mensuellement
Urée	X	Tous les 15 jours pendant 2 mois, puis mensuellement
Acide urique	X	Mensuellement
Test de grossesse (βHCG) ¹	X	
Cholestérol, triglycérides	X	
Magnésium ²	X	Tous les 3 mois
Sérologies HBV ³ /HCV/HIV	X	
Calcul de C2 ⁴	X	
Débit de filtration glomérulaire/MDRD ⁵	X	Tous les ans
Pression artérielle	X	Une fois par mois, au réveil

¹ Une contraception est nécessaire pour la femme en âge de procréer. Les progestatifs doivent être évités du fait du risque des interactions avec la ciclosporine diminuant leur efficacité.

² En cas de crampes musculaires.

³ Le dépistage de l'hépatite B doit comprendre la recherche d'anticorps anti-HBc, anti-HBs et l'Ag HBs.

⁴ La ciclosporinémie à 2 heures pourrait s'avérer utile dans des cas particuliers : en cas d'une dose de plus de 3 mg/kg/j au long cours, en cas de prise simultanée de médicaments interférant avec le métabolisme de la ciclosporine, en cas de trouble hépatique, afin de confirmer la bonne observance thérapeutique.

⁵ Si un traitement prolongé au-delà de 2 ans est envisagé.

Tableau II : Bilan préthérapeutique et modalités de surveillance de la ciclosporine.

inférieure à celle du méthotrexate ou des biothérapies.

>>> L'acitrétine permet d'atteindre un PASI90 chez 11 à 43 % des patients selon les publications et les stratégies d'utilisation. La stratégie des doses progressivement croissantes donne les meilleurs résultats. La dose efficace moyenne est de 0,5 mg/kg mais elle varie individuellement, ce qui justifie de débiter à dose faible pour éviter les effets indésirables [4]. L'acitrétine est le prototype du traitement au très long cours du psoriasis. Si l'on respecte la technique des doses progressivement croissantes et de la détermination patiente de la dose maximale bien tolérée, ce médicament a un rapport efficacité/tolérance au long cours remarquable. Alors qu'elle est presque impossible à prescrire chez la femme en âge de procréer, l'acitrétine peut être essayée chez tout homme jeune ayant besoin d'un traitement systémique quitte à accélérer la réponse thérapeutique par une photothérapie associée pendant les premiers mois.

>>> La photothérapie (PUVA et UVB à spectre étroit TL01) se place clairement dans les traitements systémiques du psoriasis. L'indication est portée sur la sévérité et l'étendue de la poussée de psoriasis (intéressant au moins 40 % de la surface corporelle pour une photothérapie en cabine), les conséquences psychologiques de la dermatose, la comparaison du rapport bénéfice/risque avec les autres possibilités de traitement, la disponibilité du patient (facteur essentiel de l'observance thérapeutique), les doses d'UV cumulées lors des cures précédentes et l'absence de contre-indications absolues et relatives.

Lorsque l'indication de photothérapie devant une poussée de psoriasis est retenue, il reste à choisir entre TL01 et PUVAthérapie.

L'efficacité de la photothérapie UVB TL01 semble varier selon la taille des plaques dans une étude où les résultats

sont nettement meilleurs pour les psoriasis en gouttes et nummulaires que pour les psoriasis en plaques supérieures à 3 cm [5]. On peut recommander l'attitude suivante :

- les UVB TL01 comme photothérapie de première intention dans les situations suivantes (niveau de preuve A) : chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant et l'adolescent, dans les psoriasis étendus modérés en petites plaques superficielles (type psoriasis en gouttes). C'est également la seule photothérapie utilisable, en dehors de la balnéo-PUVAthérapie, en cas d'insuffisance rénale et/ou d'insuffisance hépatique ;
- à l'inverse, la PUVAthérapie est préférable en première intention dans les psoriasis étendus sévères en grandes plaques épaisses (niveau de preuve A) et chez les adultes de phototype foncé (phototypes IV à VI) (niveau de preuve B). La PUVAthérapie pourra aussi être proposée pour les psoriasis résistants aux UVB TL01 (niveau de preuve B) [6].

I Revues générales

>>> Un nouveau traitement oral, inhibiteur des PDE4 (phosphodiesterase-4, aprémilast), est disponible depuis peu. De tolérance moyenne (diarrhées fréquentes, par exemple), il peut donc être prescrit sans surveillance biologique, mais son niveau d'efficacité est plus faible, voisin de celui du méthotrexate. L'aprémilast, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARDs), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur. Il est également indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVAthérapie).

Son efficacité au cours du rhumatisme psoriasique est modeste. Sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle doit donc être mieux définie compte tenu du coût engendré. Et comme toute nouvelle molécule, de nouveaux effets secondaires commencent à être décrits (des idéations suicidaires par exemple) et vont peut-être modifier la vision très positive que nous en avons jusqu'alors [7].

>>> Lors de la résistance à deux des traitements sus-cités, l'AMM autorise la prescription des biothérapies. Les anti-TNF (infiximab, adalimumab et étanercept) sont disponibles depuis longtemps et un anti-interleukine 12-23, l'ustékinumab, est venu élargir l'arsenal thérapeutique. Deux biosimilaires de l'infiximab ont déjà été mis à disposition, avec des données tout à fait rassurantes.

>>> Mais les anti-IL17 sont aujourd'hui au cœur de l'actualité dans la prise en charge du psoriasis [8]. Ils permettent désormais à un grand nombre de patients d'obtenir une réponse presque complète

(PASI 90), voire un blanchiment des lésions (PASI 100). Ils ont ainsi modifié les algorithmes de décision habituels.

Le sécukinumab a obtenu son AMM en 2015 et son remboursement en 2016. Selon l'avis de la Commission de la Transparence rendu le 5 octobre 2016 [9], il est à réserver au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels tels que le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie. En outre, l'AMM a été étendue au rhumatisme psoriasique. Cette molécule permet d'obtenir des niveaux de réponse plus élevés qu'avec les anti-TNF α , plus rapidement et sur un plus grand nombre de patients. Ces nouvelles molécules sont donc essentielles pour des patients qui étaient en échec des anciens traitements, car quels que soient les produits, il y a souvent un échappement au fil du temps même si la réponse en début de traitement est excellente.

L'ixékizumab vient de compléter notre arsenal thérapeutique mais ses caractéristiques ne changeront pas l'algorithme décisionnel proposé.

>>> L'offre s'élargit également chez l'enfant. Les extensions d'AMM obtenues en pédiatrie permettent désormais l'utilisation de l'adalimumab chez l'enfant de 4 ans et plus et de l'ustékinumab chez l'adolescent de 12 ans et plus.

Proposition d'algorithme thérapeutique

Devant un psoriasis sévère ayant résisté par définition aux traitements topiques, on peut donc proposer le schéma suivant, encore une fois en dehors de recommandations officielles qui n'existent pas.

- Le méthotrexate doit rester le traitement systémique de 1^{er} choix pour

toutes les raisons énoncées ci-dessus : bonne tolérance, bonne efficacité, faible coût.

- En cas d'intolérance ou d'échec, la ciclosporine apparaît comme un bon 2^e choix : bonne tolérance si la fonction rénale est correctement monitorée, possible chez la femme enceinte, la femme jeune et l'enfant.

- L'acitrétine est possible mais pas toujours utilisable en pratique (résultats moins performants que les autres molécules), évidemment chez la femme jeune. Elle est plutôt à réserver aux patients plus âgés avec un suivi régulier des paramètres lipidiques.

- L'aprémilast vient d'arriver : il n'apporte pas plus d'efficacité que le méthotrexate avec un coût plus élevé. Il faut de plus rester vigilant chez les patients à tendance dépressive. On peut le proposer par exemple après échec ou contre-indication hépatique au méthotrexate, chez des femmes jeunes chez lesquelles l'acitrétine ne peut être employée, ou chez des patients plus âgés, le profil de tolérance en dehors des idées suicidaires rapportées étant plutôt favorable par rapport à la ciclosporine.

- Quand vient l'heure des biothérapies, les anti-IL17 (sécukinumab et ixékizumab) représentent le 1^{er} choix : profil de tolérance identique aux autres biologiques (les quelques cas de candidoses sont facilement gérables), possibilité d'atteindre plus fréquemment des PASI 90 et 100 (rapidement en 3 mois), efficacité (même imparfaite) dans le rhumatisme psoriasique.

- Les anti-TNF gardent un rôle en 1^{re} ligne des biologiques : pathologies associées (rhumatismes psoriasiques marqués, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique [RCH], maladie de Verneuil avec intérêt de l'adalimumab), psoriasis très étendus d'emblée (érythrodermiques par exemple où l'infiximab est très utile).

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 2^e intention, le méthotrexate restant le traitement de référence. Pour les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation, SORIATANE® est un traitement de 1^{re} intention en cas d'échec du traitement topique seul basé sur l'utilisation quotidienne des émoullients.⁽¹⁾

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.

Médicament **TÉRATOGENE** nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : dans le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse une contraception efficace est obligatoire ainsi qu'un test de grossesse plasmatique mensuel pour les femmes en âge de procréer. 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.



Revue générale

POINTS FORTS

- L'arrivée des anti-IL17 (sécukinumab, ixélikumab) fait encore progresser nos objectifs thérapeutiques pour les psoriasis sévères.
- Des scores d'amélioration PASI 90 voire 100 peuvent légitimement être espérés.
- Les algorithmes thérapeutiques ne sont pas pour autant eux-mêmes bouleversés.
- Ces molécules doivent néanmoins rester positionnées en 2^e ligne, autant pour des raisons d'efficacité souvent suffisantes pour les traitements oraux que pour l'inflation continue du coût de santé que ces nouvelles molécules entraînent.

Rappelons d'ailleurs que lors d'une MICI associée, les anti-IL17, tout en n'étant pas formellement contre-indiqués, imposent une vigilance très particulière quant aux risques de poussées de la maladie digestive. En cas de comorbidité cardiovasculaire marquée (antécédent d'infarctus ou d'AVC, facteurs de risque élevés comme une hypercholestérolémie majeure, un diabète mal contrôlé, un surpoids important), les anti-TNF ont démontré leur intérêt préventif, ce qui n'est pas nécessairement le cas avec les autres biologiques.

- L'ustékinumab garde tout son intérêt par sa pharmacocinétique particulière : 4 injections annuelles seulement chez des patients peu compliants par exemple, efficacité sur certains rhumatismes psoriasiques et dans les MICI.

Informations sur la tolérance

En termes de balance bénéfique/risque, les données des registres européens sur les molécules plus anciennes comme les anti-TNF sont plutôt rassurantes. Le risque infectieux est toutefois augmenté sous infliximab et adalimumab [10].

Pour les nouvelles molécules comme les anti-IL17, seules les données des études

de phase III sont disponibles ; les études de phase IV permettront de préciser les effets attendus et inattendus.

Parmi les effets étaient attendus des infections bactériennes ou fongiques (candidoses cutanées peu sévères), des neutropénies sans traduction clinique ou des événements cardiovasculaires majeurs (décès cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) qui restent exceptionnels mais dont l'incidence devra être surveillée.

Des effets inattendus méritent une attention particulière : apparition ou aggravation de maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn) et un possible risque suicidaire [11].

L'aprémilast doit donc être surveillé devant des dépressions parfois sévères récemment décrites [12].

Recherche sur le psoriasis sévère : les axes de progrès

Le rhumatisme psoriasique, qui touche 20 à 30 % des patients, bénéficie également d'études. Il n'est pas facile à diagnostiquer. Il y a donc aussi des recherches visant à mieux définir le

dépistage, à évaluer la maladie et améliorer sa prise en charge, en collaboration avec les rhumatologues.

Davantage de surpoids et de maladies cardiovasculaires

Plusieurs problèmes de santé sont retrouvés chez les patients souffrant de psoriasis :

- le surpoids, puisque 30 à 40 % des patients atteints de psoriasis sévère ont un problème de surpoids ;
- les maladies cardiovasculaires, avec un risque particulièrement augmenté en cas de psoriasis sévère. Des recherches sont en cours pour savoir pourquoi et comment mieux prendre en charge ces affections et leurs facteurs de risque (sédentarité, tabagisme...);
- la probabilité de souffrir d'un diabète de type 2 est également accrue [13].

Les progrès thérapeutiques

Les progrès thérapeutiques concernent le développement de plusieurs médicaments et l'administration sous la forme de comprimés, qui offrent aux patients davantage de confort que les injections.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute Autorité de la Santé. Commission de la Transparence. Avis du 02 mars 2005.
2. MONTAUDIÉ H, SBIDIAN E, PAUL C *et al.* Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25 Suppl 2:12-18.
3. AMOR K, RYAN C, MENTER A *et al.* The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:925-946.
4. DUBERTRET L. Acitretin. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:829-832.
5. BEANI JC, JEANMOUGIN M. Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:21-31.

6. HÖNIGSMANN H. Comparison of psoralen plus ultraviolet A therapy and biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2011;165:455-456.

7. Lettre aux professionnels de santé de l'ANSM. Novembre 2016.

8. LEBWOHL M, STROBER B, MENTER A *et al.* Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med*, 2015;373:1318-1328.

9. Commission de la Transparence. Avis du 2 mars 2016.

10. MURDACA G1, SPANÒ F, CONTATORE M *et al.* Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf*, 2015;14:571-582.

11. XIONG HZ, GU JY, HE ZG *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*, 2015;8:3156-3172.

12. Summary of the risk management plan (RMP) for Otezla (apremilast). *European Medical Agency*, 2014.

13. WU JJ, GUÉRIN A, SUNDARAM M *et al.* Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:81-90.

L'auteur a déclaré être consultant, participer à des boards et intervenir régulièrement (symposia) pour Novartis, Janssen et AbbVie.

Le nouveau portail de Performances Médicales

| www.performances-medicales.com |



| Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription. |

I Revues générales

Les plantes qui agressent notre peau

RÉSUMÉ: De très nombreuses plantes peuvent agresser notre peau. Les lésions cutanées qu'elles provoquent sont regroupées sous le terme de **phytodermatoses de contact irritatives** pour les opposer aux **phytodermatoses allergiques** qui se produisent uniquement chez quelques individus.

Les mécanismes de cette irritation varient selon les plantes. Il peut s'agir d'une irritation mécanique comme avec les plantes à épines, tel le rosier, ou hérissées de poils plus fins, tels les glochides pour les cactus ou les trichomes pour l'orge, par exemple.

Certaines plantes contiennent des chimiques irritants comme l'oxalate de calcium (*Dieffenbachia*), le latex (*Euphorbes*), la capsaïcine (piments), les thiocyanates (moutarde)... D'autres, comme certaines plantes de la famille des *Urticacées*, sont capables de déclencher une réaction inflammatoire à type d'urticaire "mécanique".

Enfin, plusieurs familles de plantes (*Apiacées*, *Moracées*, *Fabacées* et *Rutacées*) sont connues pour contenir des furocoumarines qui, sous l'action des UVA, déclenchent une réaction phototoxique. Les lésions cutanées varient suivant le mécanisme en cause mais ne sont pas spécifiques.



M. AVENEL-AUDRAN
Service de Dermatologie,
CHU d'ANGERS.

Certaines plantes de nos jardins, de nos campagnes ou plus exotiques sont susceptibles d'agresser notre peau lorsque nous entrons en contact avec elles. Nous nous proposons ici d'apporter des réponses à ces trois questions : quels sont les mécanismes de cette "agression" ? quelles sont les lésions cutanées engendrées ? et surtout, de quelles plantes devons-nous nous méfier ?

Certaines plantes sont susceptibles d'occasionner des lésions cutanées chez tout individu lors d'un contact. Ces phyto-dermatoses de contact sont dites irritatives pour les opposer aux phyto-dermatoses allergiques qui, en général, ne touchent pas tous les individus en contact avec elles et dont ne nous parlerons pas ici. Nous n'aborderons pas non plus le problème des plantes africaines encore utilisées en thérapeutique sur ce continent et à l'origine de problèmes cutanés parfois sévères.

Les plantes peuvent être irritantes par différents mécanismes physiopatholo-

giques. Cette irritation peut être d'origine mécanique, chimique, à type d'urticaire non immunologique ou encore phototoxique.

Phyto-dermatoses par irritation mécanique

Certaines, évidentes, sont bien connues. Qui ne s'est jamais piqué avec un arbuste épineux ou coupé avec une herbe ? Les excoriations variées, piqûres, griffures, coupures sont sans spécificité mais constituent une porte d'entrée infectieuse. De très nombreuses plantes peuvent être en cause, en particulier sous nos climats, des *Rosacées*, famille à laquelle appartiennent les rosiers, ainsi que les ronces du mûrier des haies ou le prunellier (*Prunus spinosa*), des *Astéracées* comme le chardon (*Cirsium arvense*) et la laitue sauvage (*Lactuca serriola*) qui sont hérissées d'épines ou des *Graminées* dont de nombreuses variétés sont des herbes coupantes.



Fig. 1 : Glochides de cactus.

Dans les régions subtropicales et désertiques, les différentes Cactacées sont redoutées pour leurs “piquants”. Mais les dermatites occasionnées par les Cactacées du genre *Opuntia* sont surtout dues aux glochides, touffes de petits poils courts acérés qui hérissent les aréoles de ces cactus (fig. 1). Ces glochides se détachent facilement de la plante et pénètrent dans la peau d’où elles sont particulièrement difficiles à extraire. Les lésions cutanées inflammatoires papuleuses centrées par un point noir apparaissent après 24 à 72 heures [1]. L’évolution peut se prolonger plusieurs mois avec formation de granulomes à corps étrangers. La *Sabra dermatitis* [2] est une dermatose papulo-vésiculeuse prurigineuse qui a été décrite en Israël chez les récoltants de figues de Barbarie (*Opuntia ficus-indica*) ; elle est parfois confondue avec une scabiose, car elle est transmissible par les vêtements imprégnés de glochides.

Dans nos régions, des dermatites prurigineuses sont rapportées avec l’orge chez les moissonneurs du fait des barbes ou trichomes dont il est hérissé. La bourrache (*Borago officinalis*), le bouton d’or (*Ranunculus adoneus* ou *acris* ou *bulbosus*), le lierre commun (*Hedera helix*) possèdent aussi des trichomes.

De très nombreuses autres plantes sont susceptibles d’occasionner une dermatite d’irritation mécanique. Citons, par exemple, le gratteron (*Galium aparine*), de la famille des Rubiacées, hérissé de piquants, la molène (*Verbascum thapsus*), Scrophulariacée aux feuilles recou-

vertes de poils laineux à effet rubéfiant, ou encore le fameux “poil à gratter” du fruit de l’églantier (cynorrhodon).

L’effraction cutanée facilite la pénétration de différents germes : staphylocoque doré, bacille tétanique (vaccination à toujours vérifier) mais aussi mycobactéries atypiques ou mycoses profondes telles que la sporotrichose ou le mycétome.

Phyto-dermatoses par irritation chimique

De nombreuses substances chimiques irritantes sont contenues dans les végétaux (tableau I).

L’oxalate de calcium est présent dans plus de 200 familles de plantes. La plante la plus connue est le dieffenbachia (*Dieffenbachia picta*) de la famille des Aracées comme le *Philodendron spp.* ou la rhubarbe (*Rheum rhaponticum*). Des dermatites irritatives sévères

ont été décrites, en particulier aux muqueuses si on mâche ses feuilles : hypersialorrhée, œdème et bulles sont responsables d’enrouement ou d’aphonie [3]. La dermatite des bulbes [4] des Liliacées est moins grave ; les bulbes de jacinthes (*Hyacinthus orientalis*) contiennent jusqu’à 6 % d’oxalate de calcium et le “*hyacinth itch*”, qui ressemble à la dermatite des fibres de verre, est bien connu des professionnels de ces plantes.

L’oxalate de calcium potentialise l’action protéolytique de la broméline – enzyme protéolytique retrouvée dans l’ananas (*Ananas comosus*), de la famille des Broméliacées – en facilitant sa pénétration à travers la couche cornée. Les récoltants présentent des dermatites des mains avec des fissures, des crevasses, des microhémorragies et une perte des empreintes digitales résultant du contact avec le jus du fruit [5].

L’*Agave americana* est l’une des 300 espèces d’agaves de la famille

Agent chimique	Famille	Nom botanique	Nom commun
Oxalate de calcium	Amaryllidacées	<i>Narcissus spp.</i>	Narcisse Jonquille
	Aracées	<i>Dieffenbachia picta</i> <i>Philodendron spp.</i>	Dieffenbachia Philodendron
	Liliacées	<i>Hyacinthus orientalis</i>	Jacinthe
	Polygonacées	<i>Rheum rhaponticum</i>	Rhubarbe
Oxalate de calcium + broméline	Broméliacées	<i>Ananas comosus</i>	Ananas
Oxalate de calcium + sapogénines	Agavacées	<i>Agave americana</i>	Agave
Thiocyanates	Brassicacées	<i>Brassica nigra</i> <i>Raphanus sativus</i>	Moutarde noire Radis
Latex (esters de phorbol)	Euphorbiacées	<i>Euphorbia spp.</i> <i>Codiaeum variegatum</i> <i>Hippomane mancinella</i>	Euphorbes Croton des fleuristes Mancenillier
Protoanémone	Renonculacées	<i>Ranunculus spp.</i> <i>Aqualegia spp.</i> <i>Caltha spp.</i>	Bouton d’or Ancolie Souci d’eau
Capsaïcine	Solanacées	<i>Capsicum annum</i>	Piment chili

Tableau I : Plantes responsables de dermatites d’irritation chimique.

I Revues générales



Fig. 2 : Dermite purpurique par projection de débris d'agave.

des Agavacées, plantes originaires du Mexique, bien adaptées au climat méditerranéen. Des dermatites irritatives papulo-vésiculeuses parfois purpuriques (**fig. 2**) ont été rapportées au contact de projections de cette plante coupée à la tronçonneuse; elles seraient dues à la conjonction du traumatisme et de la présence dans les feuilles d'oxalate de calcium mais aussi de **sapogénines** très irritantes [6].

Les **thiocyanates** présents chez les membres de la famille des Brassicacées comme la moutarde noire (*Brassica nigra*), le raifort (*Armoracia rusticana*) et d'autres sont responsables du goût piquant mais aussi d'irritation.



Fig. 3 : Latex d'euphorbe.

Le contact prolongé peut provoquer érythème et bulles.

La famille des Euphorbiacées est réputée pour son **latex** hautement irritant. C'est une des plus grandes familles de plantes à fleurs qui comporte plus de 7 000 espèces réparties dans le monde entier. Le liquide laiteux (**fig. 3**) présent dans les tiges, les feuilles, les fruits et d'autres organes de la plante, contient des composés chimiques actifs comme le phorbol et le daphnane, des composés diterpéniques complexes dotés de propriétés irritantes [7]. Ce potentiel irritant, connu depuis l'Antiquité, est aujourd'hui utilisé pour le traitement des kératoses actiniques (ingénol mébutate). Cette irritation se manifeste sous forme d'une dermatose bulleuse douloureuse d'apparition retardée.

Certaines euphorbes poussent au bord des chemins, telle l'euphorbe petit cyprès (*Euphorbia cyparissias*), d'autres sont utilisées en compositions florales, telle l'euphorbe panachée (*Euphorbia marginata*), ou comme plantes d'intérieur telle la plus connue, le poinsettia (*E. Pulcherrina*). Des dermatites d'irritation sévères sont bien connues après contact avec une euphorbe tropicale très redoutée, le mancenillier (*Hippomane mancinella*), un arbre qui pousse au bord des plages des Antilles, des Caraïbes et d'Amérique Centrale. Même l'eau de pluie tombant de ses feuilles peut occasionner des lésions cutanées (**fig. 4**). Ces lésions cutanées et/ou muqueuses apparaissent dans un délai d'au moins 1 heure après le contact, annoncées par un prurit et de vives brûlures, et ressemblent à un violent coup de soleil avec érythème et phlyctènes [8].

Les plantes de la famille des Renonculacées, comme le bouton d'or (*Ranunculus acris*), contiennent une lactone insaturée, la **protoanémone**. Cette substance toxique et irritante est libérée de la plante fraîchement coupée ou broyée et se transforme rapidement par polymérisation en anémone, non toxique. Seule la plante fraîche est donc vulnérante et le contact avec la peau pro-



Fig. 4 : Lésions provoquées par des gouttes de pluie tombées d'un mancenillier.

voque des lésions vésiculo-bulleuses parfois sévères qui ressemblent à une dermatite phototoxique.

La **capsaïcine** et ses dérivés naturels sont responsables du goût poivré particulièrement brûlant des piments. Elle est présente à des degrés variables dans tous les piments et les poivrons qui appartiennent au genre *Capsicum* de la famille des Solanacées (*Capsicum annum*, *Capsicum frutescens*). Des dermatites d'irritation érythémato-bulleuses ont été rapportées chez les récoltants des fruits. La capsaïcine appliquée sur la peau peut aussi être à l'origine des troubles sensitifs, à type de violentes brûlures sans lésion cutanée qui apparaissent peu après le contact et peuvent durer quelques heures, voire plusieurs jours : ces "chili burns" siègent aux mains chez les personnes qui préparent de grandes quantités de piments sans protection [9]. La capsaïcine est aujourd'hui aussi utilisée en topique à visée antalgique.

Urticaires de contact non immunologiques

Ces urticaires de contact ne sont pas IgE-dépendantes. Les plantes responsables possèdent des poils ou trichomes sur

POINTS FORTS

- Les plantes peuvent agresser notre peau mécaniquement, chimiquement, en déclenchant une urticaire ou encore une réaction phototoxique.
- Les lésions cutanées des phytodermatoses irritatives ne sont pas spécifiques. Il s'agit d'érythème, de bulles mais de siège et de disposition inhabituels.
- Les phytodermatoses d'irritation sont trompeuses. Elles peuvent ressembler à une brûlure (*Dieffenbachia*, euphorbes), à la gale (*Sabra dermatitis* du figuier de Barbarie), à un purpura vascularitique (agave), à un syndrome des enfants battus (*lime disease*).
- Devant une dermatose "bizarre" – surtout si elle siège sur les parties découvertes – il peut être utile de rechercher un contact avec une plante connue pour être "agressive".
- Un site utile pour identifier une plante ou s'informer sur les plantes irritantes ou allergisantes : **botaderma.com**

les feuilles et les tiges. Ces poils fins mais rigides – car ils contiennent de la silice – sont attachés à leur base à un bulbe. Lorsqu'on se frotte à la plante, la partie distale du poil se casse et forme une pointe en biseau, creuse en son centre, comparable à une aiguille hypodermique, qui libère dans la peau le contenu du bulbe composé d'histamine, d'acétylcholine et de sérotonine, provoquant une réaction d'urticaire immédiate annoncée par une sensation de brûlure [10].

Les Urticacées sont responsables de la majorité des urticaires de contact dues aux plantes, mais toutes ne sont pas urticantes. Les plus connues sont les orties qui poussent partout dans le monde, en particulier la grande ortie (*Urtica dioica*). Les plus redoutables sont les plantes du genre *Dendrocnide*, appelées "stinging trees" qu'on trouve surtout dans les forêts humides de l'Australie septentrionale [11]. L'urticaire provoquée est très sévère, prolongée pendant plusieurs semaines et mortelle chez les animaux (chiens et chevaux).

■ Phytophotodermatoses

Ce sont les mieux connues des dermatologues. Elles sont dues à une phototoxicité résultant des actions conjuguées sur la peau d'un agent chimique photosensibilisant contenu dans la plante et de l'exposition aux UVA. Cliniquement, c'est un "coup de soleil" localisé qui se résume parfois à une simple pigmentation.

Cette pigmentation provoquée par certaines plantes est connue depuis l'Antiquité. Dès 2000 avant J.-C., en Égypte, le jus d'*Ammi majus* (famille des Apiacées) et en Inde des extraits du psoralier (*Psoralea corylifolia*, famille des Fabacées) étaient utilisés combinés à l'exposition au soleil pour traiter le vitiligo. C'est en 1932 qu'Oppenheim individualisa la **dermite des prés**, qui porte maintenant son nom, survenant lors du contact de la peau avec l'herbe des bords de rivière combiné à l'exposition solaire [12]. Peu après fut démontré le rôle photosensibilisant des furocoumarines des plantes et des UVA reconnus comme la longueur d'onde responsable.

Cette dermite des prés est le tableau clinique le plus classique de phytophotodermatose. Les lésions sont érythémateuses, œdémateuses et vésiculo-bulleuses, douloureuses plus que prurigineuses et particulières de par leur configuration bizarre, linéaire, striée, dessinant parfois la forme d'une feuille. Elles apparaissent 24 heures après un contact avec des plantes riches en furocoumarines associé à une exposition solaire parfois modérée et sont potentialisées par l'humidité de la peau provoquée par la sudation ou une baignade. Elles laissent une pigmentation qui peut persister longtemps. De nos jours, les projections d'herbes coupées en tondant sa pelouse ou le contact accidentel en jardinant sont plus fréquemment en cause que la sieste dans l'herbe au bord de l'eau comme au temps d'Oppenheim. Les lésions peuvent être très discrètes (**fig. 5**).

La dermite en breloque, décrite au début du XX^e siècle, tient son nom de l'aspect en pendentif de la pigmentation du cou ou du décolleté survenant chez les femmes ayant appliqué de l'Eau de Cologne avant de s'exposer au soleil. Cette réaction phototoxique survenant



Fig. 5 : Dermite des prés après tonte de pelouse.

I Revues générales

sans érythème préalable a été rapportée à la présence dans les parfums de bergamote, extraite du bergamotier (*Citrus bergamia*), qui contient du bergaptène ou 5-méthoxy-psoralène (5-MOP). Des taches pigmentées ont aussi été rapportées après l'utilisation de crèmes solaires contenant de la bergamote, ce qui a conduit à sa suppression dans ce type de produits. Ces accidents sont devenus beaucoup plus rares depuis, mais il reste cependant prudent d'éviter l'application de parfums sur la peau avant de s'exposer au soleil.

Quatre grandes familles de plantes ont ce potentiel phototoxique : les Apiacées, les Fabacées, les Moracées et les Rutacées. La famille des Apiacées représente la plus grande famille de plantes photo-

toxiques, très souvent en cause dans la dermatite des prés. Elles sont reconnaissables par leur structure florale en ombelle. Les plus importantes sont mentionnées dans le **tableau II**.

Dans la famille des Fabacées on trouve le psoralier (*Psoralea corylifolia*) qui a donné son nom aux psoralènes.

Le figuier (*Ficus carica*), de la famille des Moracées, contient des psoralènes dans la sève des feuilles dont la concentration est maximale en avril et juillet. Les Rutacées sont la deuxième famille pourvoyeuse de dermatites phototoxiques. Tous les agrumes (*Citrus ssp.*) ont ce potentiel photosensibilisant. C'est l'écorce plus que le



Fig. 6 : Dermite phototoxique due à *Ruta graveolens* chez un adepte de l'escalade.

fruit qui contient des psoralènes. La "lime disease" aux États-Unis, due au contact avec le citron vert (*Citrus aurantifolia*), se manifeste par un érythème avec œdème et bulles parfois source de confusion avec d'autres diagnostics tels que l'impétigo, la mycose, l'érythème polymorphe, la cellulite ou même le syndrome des enfants battus [13, 14]. La rue de jardin (*Ruta graveolens*) est une plante souvent responsable de phytophotodermatoses chez les jardiniers anglais ou les amateurs d'escalade dans l'Hérault (**fig. 6**) ; elle contient du 5-MOP, du 8-MOP et de l'angélicine. D'autres plantes telles que la fraxinelle (*Dictamnus albus*) ou le mokihana (*Pelea anisata*) ont été rendues responsables de dermatites phototoxiques.

Conclusion

Les plantes peuvent aggraver notre peau de diverses manières. Si l'irritation mécanique est facile à reconnaître, l'irritation chimique ou la phototoxicité sont parfois moins évidentes à diagnostiquer. La diversité des plantes responsables est grande, certaines familles sont largement représentées comme les Apiacées, les Euphorbiacées, les Rutacées et les Urticacées et toutes les parties du monde sont concernées, avec, comme il est fréquent, un risque d'accidents plus graves dans les pays tropicaux. Les hommes voyagent, les plantes aussi, et nombre de plantes exotiques se retrouvent dans nos jardins et nos intérieurs. Il est intéressant de mieux connaître ces phytophotodermatoses et les végétaux qui en sont responsables pour y penser à l'occasion.

Famille	Nom botanique	Nom commun
Apiacées (Ombellifères)	<i>Ammi majus</i>	Ammi élevé
	<i>Angelica archangelica</i>	Angélique
	<i>Angelica silvestris</i>	Angélique sauvage
	<i>Anthriscus sylvestris</i>	Cerfeuil sauvage
	<i>Apium graveolens</i>	Céleri
	<i>Daucus carota</i>	Carotte
	<i>Foeniculum vulgare</i>	Fenouil
	<i>Heracleum lanatum</i>	Grande berce laineuse
	<i>Heracleum mantegazzianum</i>	Héraclée du Caucase
	<i>Heracleum sphondylium</i>	Grande berce
	<i>Pastinaca sativa</i>	Panais
	<i>Petroselinum crispum</i>	Persil
Fabacées (Légumineuses)	<i>Psoralea corylifolia</i>	Psoralier
	<i>Myroxylon balsamum</i>	Les extraits donnent le Baume du Pérou
	<i>Myroxylon pereirae</i>	
Moracées	<i>Ficus carica</i>	Figuier
Rutacées	<i>Citrus aurantifolia</i>	Citron vert
	<i>Citrus aurantium</i>	Orange amère
	<i>Citrus bergamia</i>	Bergamote
	<i>Citrus limetta</i>	Citron doux
	<i>Citrus limon</i>	Citron
	<i>Citrus paradisi</i>	Pamplemousse
	<i>Citrus sinensis</i>	Orange douce
	<i>Cneoridium domosum</i>	"Berry rue"
<i>Dictamnus albus</i>	Fraxinelle "buisson ardent"	
<i>Pelea anisata</i>	Mokihana	
<i>Ruta graveolens</i>	Rue des jardins	

Tableau II : Plantes photosensibilisantes.

BIBLIOGRAPHIE

1. GOODHEART HP, HUNTLEY AC. *Cactus dermatitis. Dermatol Online J*, 2001;7:10.
2. SHANON J, SAGHER F. Sabra dermatitis. An occupational dermatitis due to prickly pear handling simulating scabies. *Arch Dermatol*, 1956;74:269-275.
3. CORAZZA M, ROMANI I, POLI F *et al*. Irritant contact dermatitis due to Dieffenbachia s.s.p. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1998;10:87-89.
4. BRUYNZEEL DP. Bulb Dermatitis. Dermatological problems in the bulb industries. *Contact Dermatitis*, 1997;37:70-77.
5. TAUSSIG SJ, BATKIN S. Bromelain, the enzyme complex of pineapple (*Ananas comosus*) and its clinical application. An update. *J Ethnopharmacol*, 1988;22:191-203.
6. FOIN-GENILLIER N, AVENEL-AUDRAN M. Dermate purpurique de contact au suc d'Agave americana. *Ann Dermatol Venereol*, 2007;134:477-478.
7. ADOLPH W, HECKER E. On the active principles of the spurge family, X. Skin irritants, cocarcinogens, and gryptic cocarcinogens from the latex of the manchineel tree. *J Nat Prod*, 1984;47:482-496.
8. GUILLET G, HELENON R, GUILLET MH. La dermite du mancenillier. *Ann Dermatol Venereol*, 1985;112:51-56.
9. JONES LA, TANDBERG D, TROUTMAN WG. Household treatment for "chile burns" of the hands. *J Clin Toxicol*, 1987;25:483-491.
10. OLIVER F, AMON EU, BREATHNACH A *et al*. Contact urticaria to the common stinging nettle (*Urtica dioica*) – histological, ultrastructural and pharmacological studies. *Clin Exp Dermatol*, 1991;16:1-7.
11. SCHMITT C, PAROLA P, DE HARO L. Painful sting after exposure to Dendrocnide sp: two case reports. *Wilderness Environ Med*, 2013;24:471-473.
12. OPPENHEIM M. Dermate bulleuse striée consécutive aux bains de soleil dans les prés (dermatitis bullosa striata pratensis). *Arch Derm Syph*, 1932;3:1-17.
13. WAGNER AM, WU JJ, HANSEN RC *et al*. Bullous phytophotodermatitis associated with high concentrations of furanocoumarines in limes. *Am J Contact Dermat*, 2002;13:10-14.
14. COFFMAN K, BOYCE WT, HANSEN RC. Phytophotodermatitis simulating child abuse. *Am J Dis Child*, 1985;139:239-240.

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

www.realites-dermatologiques.com

The screenshot shows the homepage of the journal's website. At the top left is the logo 'réalités thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE'. A navigation bar contains links for ACCUEIL, ÉDITIONS SPÉCIALES, DERMATOLOGIE ESTHÉTIQUE, LE GROUPE, LES COMITÉS, QUESTIONS FRÉQUENTES, and CONTACT. Below this is a text box inviting users to browse past issues. A grid of magazine covers is displayed, including issues from June, May, and April 2017. On the right side, there is a section for the 'NUMERO ACTUEL' (current issue), issue number 264, with a 'JRPD' logo above it.

CRISTAL[®]

Cristallise & détruit
définitivement les adipocytes

LA CRYOLIPOLYSE MÉDICALE N°1 EN FRANCE



TECHNOLOGIE BREVETÉE

- Générateur de froid spécifique CRISTAL pour **une descente en température rapide et stable** (jusqu'à -9°C)
- Appareils morphologiques en silicone avec **4 niveaux d'aspiration** pour un parfait confort du patient
- Innovation brevetée «*Cavity Cooling Diffusion System™*» refroidissement **homogène, ciblé et sécurisé**



PRIORITÉ SUR LA SÉCURITÉ

CRISTAL est **le dispositif médical de cryolipolyse le plus sûr du marché.**

- 15 sondes de contrôle de la température
- Lingettes et gel cryoprotecteurs sûrs et pratiques
- Marquage CE médical



EFFICACITÉ PROUVÉE PAR ÉTUDES CLINIQUES

Deleo travaille en collaboration avec un **comité d'experts médicaux. Deux études cliniques*** ont été menées sur CRISTAL et sont disponibles sur www.deleo.fr



* Pr. PASSERON T. (2017), *Evaluation of tolerability and efficacy of the Cristal cryolipolysis treatment on the localized fat deposits in obese subjects.* PhD Service de Dermatologie, Hôpital L'Archet 2, Nice.

* Naouri, M. (2016), *Fat removal using a new cryolipolysis device: a retrospective study of 418 procedures.* J Eur Acad Dermatology & Venereology, 31: e158–e160. doi:10.1111/jdv.13899.

Peau et lasers

La cryolipolyse : une révolution prudente ?



T. FUSADE ¹, H. CARTIER ², B. PUSEL ³

¹ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENTE.

La cryolipolyse est une des révolutions récentes du domaine de l'esthétique. Cette technique, mise au point il y a maintenant près de 10 ans par Dieter Manstein et son équipe, est partie d'une observation simple comme souvent les découvertes le sont : savoir regarder et en tirer un constat pour en extraire une application constituent les étapes d'un chemin commun à tous les grands chercheurs. À l'instar, il y a 80 ans, de la contamination accidentelle par une moisissure d'une culture de staphylocoques dans une boîte de Petri à l'origine du premier antibiotique, c'est de la conséquence d'une pathologie induite par le froid qu'est né ce nouveau concept.

Ainsi, la panniculite des écuyères du XIX^e siècle ou la panniculite endojugale au Popsicle (glace à l'eau largement diffusée sur le continent américain) du XX^e siècle induisent un même phéno-

mène : l'exposition au froid direct et intense de zones anatomiques où le pannicule adipeux épais est sous-dermique induit une stéatonecrose, avec pour conséquence des dépressions inesthétiques et définitives. Passer de l'inesthétique à l'esthétique c'est la gageure de la cryolipolyse utilisée pour détruire, selon une zone prédéfinie par le médecin, un volume de graisse jugé indésirable à l'aune de nos canons de beauté du début du XXI^e siècle.

C'est à un premier industriel américain que revient le mérite d'avoir développé le concept expérimental pour le faire évoluer vers un matériel fiable, permettant la reproduction à volonté du processus selon un protocole calibré en un cycle d'une durée originellement limitée à une heure. L'appareil commercialisé induit une fonte du volume de graisse aspirée et traitée de l'ordre de 10 à 15 % ou encore 25 % de l'épaisseur.

Il n'y a de bonnes idées qui ne soient copiées. Comme pour le reste, cette règle peut s'appliquer aux matériels à usage médical avec bien sûr, selon la qualité de la reproduction, une grande variabilité dans les résultats et le prix des matériels proposés. Ce fut ainsi le cas pour la cryolipolyse, technique ouvrant la porte d'un marché aux énormes potentiels.

En 2014, dans un sursaut de protectionnisme compréhensible, le fabricant princeps dénonçait et mettait en garde, dans un éditorial étonnamment publié dans une revue scientifique à *impact factor* conséquent, contre des machines concurrentes. Elles apparaissaient à ses yeux comme un dévoiement entraînant des effets secondaires, notamment

à type de nécrose épidermique, liés à la formation d'une gelure en regard de la zone réfrigérée.

En réalité et à l'usage, on ne peut pas généraliser et certains matériels désormais concurrents au premier apparaissent d'excellente qualité. Il y a en outre un monde entre les machines plutôt destinées aux esthéticiennes et à faible valeur ajoutée et d'autres proposées aux médecins.

Il est donc important de pouvoir faire la part des choses entre des appareils fiables et efficaces et d'autres inefficaces ou même dangereux selon des critères moins manichéens que ceux de ce fameux éditorial.

Si certaines machines de cryolipolyse peuvent entraîner des dégâts irréversibles, d'autres en revanche ne produisent rien de plus qu'un simple érythème superficiel ou une ecchymose induite par une aspiration moins déficiente que le froid qu'elle est censée diffuser au volume de pannicule adipeux traité.

Quels sont les éléments nécessaires à une cryogénération efficace de l'hypoderme sans entraîner de phénomènes intempéstifs au niveau épidermique ?

En d'autres termes, quels sont les moyens à notre disposition, nous utilisateurs, permettant de reconnaître les matériels les plus efficaces ?

>>> Tout d'abord, la réfrigération : elle doit être homogène et suffisante.

Le refroidissement du volume de pannicule aspiré s'effectue par l'intermédiaire

I Peau et lasers

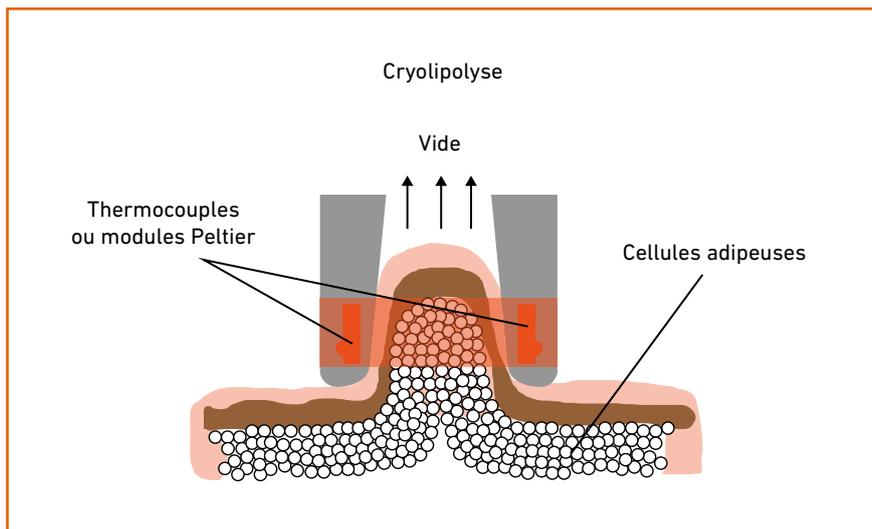


Fig. 1.

de modules Peltier (ou thermocouples) situés dans la coupelle d'aspiration (fig. 1). Au nombre de deux, ils sont disposés de façon opposée sur ses parois internes. Chaque module Peltier est alimenté par un courant et présente deux faces, l'une dite froide et l'autre chaude : la peau est au contact de la face froide tandis que de l'autre côté, destiné à éliminer les calories produites, un mécanisme d'évacuation de la chaleur est situé dans l'épaisseur de la coupelle. Il s'agit d'un système de refroidissement liquide ressemblant à celui d'un moteur automobile. Le liquide servant à évacuer

les calories absorbées dans la peau est en circuit fermé, dirigé vers la colonne du cryolipolyseur, une pompe électrique assurant cette circulation.

Ainsi, un thermocouple inadapté, de trop petite taille ou une pompe de circuit sous-dimensionnée seront des freins à une diminution suffisante de la température du volume de pannicule traité. S'il n'y a pas une descente suffisante et prolongée dans des températures négatives de la graisse ciblée, il n'y aura pas de stéatonecrose induite. À l'inverse, l'absence de contrôle de la température

de la plaque de contact pourrait aboutir à une réfrigération trop importante et délétère.

>>> **La qualité de l'aspiration** est aussi fondamentale. La dépression assurée permet la répartition harmonieuse du volume aspiré dans la coupelle et une distribution homogène de la température sur tout le volume. Mais les hématomes importants rencontrés avec certaines machines au terme de la séance sont les témoins d'une aspiration efficace pour une réfrigération limitée ou une cinétique de réfrigération trop lente permettant une extravasation sanguine normalement limitée par la descente rapide de la température.

>>> **La cupule et les interfaces** jouent également des rôles importants. La cupule doit être faite d'un matériel souple pour pouvoir permettre l'effort de succion sans entraîner de risque de perte d'étanchéité ou de blessure par une bordure trop rigide.

Comme cela a déjà été expliqué, les températures générées au niveau des thermocouples doivent être négatives et pour certaines machines descendre à -10 °C, température minimale évaluée dans l'article original. On pourrait imaginer qu'à ces températures extrêmes, la gelure épidermique est incontournable



alors que, paradoxalement, elle ne doit pas se produire.

La production d'une interface entre la plaque et la peau trouve ici toute son importance : elle est constituée d'une lingette imprégnée ou d'une pâte à base de glycérine ou d'un cryoprotecteur équivalent. Un cryoprotecteur permet, en abaissant les températures, d'éviter le gel des tissus ; molécule de bas poids moléculaire, il va former une couche protectrice à la surface de l'épiderme tout en assurant la conduction thermique du froid. Hydrofuges, ces cryoprotecteurs évitent en fait le phénomène de givrage lié à la cristallisation de l'eau à la surface de la peau. C'est ce phénomène de givrage dans les froids plus ou moins humides qui provoque les fameuses gelures. Une machine n'utilisant pas de cryoprotecteur à l'interface thermocouple-peau entraînera donc des gelures et des nécroses superficielles à l'origine de cicatrices.

Bien que la paternité de l'industrialisation du concept de réfrigération du

pannicule adipeux appartienne légitimement à la première société l'ayant commercialisé, de nombreux acteurs sont ensuite venus se greffer sur ce marché juteux aux vastes débouchés.

On pourra toujours regretter que les matériels inspirés n'aient pas à assumer les coûts de recherche et développement élevés des pionniers du domaine, mais c'est la loi de l'industrie où tout le monde finit par se copier plus ou moins bien. Un matériel un peu léger dans sa qualité de fabrication, ne gardant pas au niveau des thermocouples une température négative et constante en début et en fin de procédure, l'absence d'une interface par cryoprotecteur, la survenue d'ecchymoses importantes, voire d'hématomes à la fin du traitement, doivent éveiller la vigilance du praticien quant à la qualité intrinsèque de la machine convoitée.

On ne pourra que conseiller aux futurs acheteurs quelques règles de bon sens : essayer la machine, vérifier simplement la qualité du froid en prenant la température des modules Peltier des cupules

à l'aide d'un thermomètre laser disponible dans n'importe quelle grande surface.

Au-delà de la protection intellectuelle et commerciale voulue par un industriel, il en va également de notre responsabilité de choisir un matériel approprié.

POUR EN SAVOIR PLUS

- MANSTEIN D, LAUBACH HJ, WATANABE K *et al.* Selective Cryolysis: A Novel Method of Non-Invasive Fat Removal. *Laser Surg Med*, 2008;40:595-604
- BIESMAN BS, PATEL N. Physician Alert: Beware of Counterfeit Medical Devices. *Laser Surg Med*, 2014;46:528-530

Remerciements à Hans J. Laubach pour nos discussions à bâtons rompus.

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



Le compte rendu des 13^{es} JIRD

19-20 octobre 2017

sera publié dans le numéro

**de Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
de décembre 2017**

OFFREZ À VOS PATIENTS RAPIDITÉ ET MAÎTRISE CONTRE L'ACNÉ.

CONDITIONNEMENT 45 G

adapté au traitement d'entretien
prolongé⁽¹⁾ et/ou des zones
étendues (dos/thorax)



16/01/60972530/PM/001 - EP1140F

Epiduo 0,1% / 2,5%, gel
adapalène / peroxyde de benzyle

Une efficacité démontrée chez les
patients acnéiques **dès 9 ans**^(2,3)

30 g toujours disponible



UNE TRIPLE ACTION

Anti-inflammatoire
Anti-bactérienne
Anti-rétentionnelle



UNE EFFICACITÉ RAPIDE

Les premiers signes d'amélioration
clinique apparaissent habituellement
après 1 à 4 semaines de traitement



UNE APPLICATION PAR JOUR

En fine couche du bout
des doigts sur une peau
nettoyée et séchée

Mentions légales disponibles sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

(1) Recommandation de bonne pratique - Prise en charge de l'acné - Traitement par voie locale et générale - SFD 10 juin 2015.

(2) Résumé des Caractéristiques du Produit Epiduo 0.1/2.5%, Gel

(3) Preadolescent Moderate Acne Vulgaris: A randomized Trial of the Efficacy and Safety of Topical Adapalene-Benzoyl Peroxides. L.F. Eichenfield et al. J. Drugs Dermatol. 2013 ; 12 (6) : 611-618.