

Le dossier :

Dermatologie périnéale de l'enfant

Médecine personnalisée dans le psoriasis

Retentissement psychique de la dermatite atopique

L'échographie ganglionnaire en onco-dermatologie

Allergies aux substances parfumantes

Vous avez dit TRASER ?



Traitement topique des lésions inflammatoires (papulopustuleuses) de la rosacée chez l'adulte



SOOLANTRA
UN TRAITEMENT TOPIQUE
REDOUTABLE

S00054F - 17106944281PM001



NOUVEAU TUBE DE 30 G
et toujours disponible en 15 g

Soolantra® 10 mg/g crème
1 application par jour (1)

(1) Soolantra (ivermectine) 10mg/g crème. Résumé des caractéristiques du produit.



TOPIQUE, 1 FOIS PAR JOUR
soolantra®
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME



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



Jeudi 11 et vendredi 12 octobre 2018

Palais des Congrès – Versailles

Jeudi 11 octobre 2018

Peau et hémopathies

sous la présidence de J.-D. Bouaziz et B. Arnulf

Peau et métabolisme

sous la présidence de E. Bruckert et M. Rybojad

Vendredi 12 octobre 2018

Peau et environnement

sous la présidence de D. Staumont-Sallé et E. Begon

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. Freitag,
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. Scharztz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT 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 : 1^{er} trimestre 2018

Sommaire

Mars 2018

n° 270

LE DOSSIER

Dermatologie périnéale de l'enfant

- 5** **Éditorial**
F. Boralevi
- 6** **Dermites du siège communes
du nourrisson**
A. Maruani
- 9** **Dermites du siège infectieuses
du nourrisson**
A. Maruani
- 14** **Dermites périnéales à risque :
hémangiome ulcéré, histiocytose
langerhansienne, maladie de Crohn,
ecthyma gangréneux**
N. Bellon
- 19** **En pratique, on retiendra**

REVUES GÉNÉRALES

- 21** **Médecine personnalisée dans
le psoriasis : l'individualisation
du traitement selon les comorbidités**
N. Quiles



- 29** **Retentissement psychique
de la dermatite atopique**
F. Huet, L. Misery
- 33** **L'échographie ganglionnaire
en onco-dermatologie**
J.-Ph. Arnault
- 41** **Allergies aux substances
parfumantes**
C. Artigou

PEAU ET LASERS

- 46** **Vous avez dit TRASER ?**
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

Un bulletin d'abonnement est en page 8.

Image de couverture :
©Alena Ozerova@shutterstock.

Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant

Éditorial



F. BORALEVI

Unité de Dermatologie pédiatrique,
Hôpital Pellegrin-Enfants,
CHU de BORDEAUX.

Les dermatoses périnéales représentent une situation extrêmement fréquente chez l'enfant, notamment au cours des deux premières années ("l'âge des couches"). Dans une étude britannique menée auprès de plus de 500 familles ayant un enfant porteur de changes jetables, 52 % des nourrissons avaient déjà eu au moins un épisode de dermatose périnéale et 16 % avaient des lésions périnéales au moment de l'étude [1]. Bien entendu, toutes ces situations ne justifient pas systématiquement de recourir à un avis médical, mais elles représentent au final un motif fréquent de consultation, évalué à près de 1 million de consultations annuelles aux États-Unis [2].

Ce dossier a été rédigé par Annabel Maruani, de Tours, et Nathalia Bellon, de Paris, avec comme objectifs de combiner mise au point actualisée et prise en charge pratique. Comme souvent en médecine, la prise en charge des dermatoses périnéales est un défi car elle nécessite, d'une part, de maîtriser les situations fréquentes (de les comprendre, de pouvoir les expliquer et de connaître les moyens d'y remédier) et, d'autre part, d'être capable de repérer ce qui est atypique, ce qui est probablement plus rare et pourrait correspondre à une situation potentiellement grave.

Et puis, il y a les idées reçues, les raccourcis trop faciles, comme celui de considérer en première intention toute dermite périnéale comme une probable candidose. Certes, les candidoses du siège existent, notamment à l'âge du muguet buccal ou après une antibiothérapie par voie générale; certes, les prélèvements locaux peuvent trouver un peu de *Candida albicans* chez bon nombre de nourrissons (77 % dans une étude publiée récemment) [3], mais les véritables candidoses du siège ne sont pas si fréquentes et répondent à des critères cliniques bien rappelés ici.

Les chapitres abordés ici sont guidés par la pratique.

>>> Une mise au point sur les **dermites communes du siège**, réalisée par le Pr Annabel Maruani. On comprend l'équilibre fragile d'une région cutanée "arrosée" par des urines et fèces au pH variable, maintenue occluse par des changes jetables, régulièrement modifiée par des produits d'hygiène variés. Les dermatoses périnéales ainsi produites et illustrées dans ce chapitre peuvent être favorisées par des soins insuffisants et, plus souvent encore, par des excès de soins.

>>> Une actualisation sur les **dermites infectieuses du siège** chez le nourrisson, également effectuée par le Pr Annabel Maruani, cible les situations les plus communes comme les infections streptococciques et candidosiques, et précise les modalités de prise en charge thérapeutique en pratique courante.

>>> Un article sur les **dermites périnéales à risque**, rédigé par le Dr Nathalia Bellon, complètera ce dossier, en illustrant plusieurs situations moins communes mais indispensables à connaître en raison de leur gravité potentielle, comme l'ecthyma gangréneux ou l'histiocytose langerhansienne. D'autant que, dans cette dernière, les avancées thérapeutiques sont majeures.

En vous souhaitant une bonne lecture !

BIBLIOGRAPHIE

- ADALAT S, WALL D, GOODYEAR H. Diaper dermatitis-frequency and contributory factors in hospital attending children. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:483-488.
- WARD DB, FLEISCHER AB JR, FELDMAN SR *et al*. Characterization of diaper dermatitis in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000;154:943-946.
- ERSOY-EVANS S, AKINCI H, DOĞAN S *et al*. Diaper Dermatitis: A Review of 63 Children. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:332-336.

Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant

Dermites du siège communes du nourrisson

RÉSUMÉ : La grande majorité des dermites du siège du nourrisson sont de cause irritative, par contact entre la peau, les souillures (urines, selles) et la couche.

Des règles hygiéniques sont généralement suffisantes pour entraîner la guérison. Celles-ci incluent un nettoyage du siège avec un détergent doux, un rinçage et un séchage soigneux, l'application éventuelle d'une crème protectrice, la suppression des facteurs irritants et l'augmentation de la fréquence de changement des couches.

L'irritation n'est toutefois pas la seule cause des dermites du siège. Celui-ci peut être le site d'infections, de dermatoses inflammatoires (eczéma, psoriasis, séborrhée) ou de lésions traduisant une maladie générale, en particulier l'acrodermatite entéropathique et l'histiocytose langerhansienne.



A. MARUANI

Université François-Rabelais de Tours,
SPHERE INSERM 1246,
Service de Dermatologie,
Unité de Dermatologie pédiatrique,
CHRU de TOURS.

Les dermites du siège communes du nourrisson sont d'origine irritative, dues au contact trop prolongé ou répété du siège avec les souillures de la couche.

Mécanismes

Les urines et les selles entrent dans la physiopathologie des dermites du siège. Les urines augmentent l'humidité locale, ce qui réduit la fonction barrière de la couche cornée. L'urée qu'elle comporte est catalysée par l'uréase fécale, induisant la production d'ammoniac et donc l'augmentation du pH local. Les enzymes lytiques présentes dans les selles, en particulier les lipases et les protéases, contribuent à détériorer la barrière cornée, rendant ainsi la peau plus perméable aux substances irritantes et aux agents infectieux [1, 2].

Présentations cliniques

Les dermites du siège communes du nourrisson peuvent se présenter sous

différentes formes et ont pour point commun d'être localisées sous la zone de la couche. La forme initiale, qui est la plus fréquemment observée, consiste en un érythème des zones convexes dit "en W" du fait qu'il respecte au départ les plis (**fig. 1**). Cet élément séméiologique permet de distinguer la dermite irritative débutante de la mycose du siège [3].

À un stade ultérieur, des papules s'érodant rapidement peuvent survenir sur l'érythème. Cette dermite papulo-érosive était anciennement appelée



Fig. 1 : Érythème des zones convexes: dermite irritative commune à un stade débutant.



Fig. 2 : Dermite irritative au stade papulo-érosif.

“dermite syphiloïde de Sevestre et Jacquet” (fig. 2). Des papules ombiliquées, appelées “papules pseudo-verruqueuses”, pouvant être confondues avec des *molluscum contagiosum* ou des condylomes, peuvent aussi être observées ainsi que de vrais nodules, plus ou moins inflammatoires [3, 4].

Enfin, la dermite du siège irritative du nourrisson peut se présenter comme une plaque érythémateuse recouverte de vésicules et/ou de pustules, sans fièvre associée, témoignant d’une colonisation bactérienne. L’aspect histopathologique est proche dans ces différentes formes cliniques de dermite irritative du siège et peu spécifique, montrant une hyperkératose, une acanthose, une papillomatose et un infiltrat inflammatoire dermique polymorphe, à des degrés variables [5].

■ Facteurs favorisants

Les facteurs favorisant la survenue des dermatites du siège irritatives du nourrisson sont tous ceux qui induisent un contact accru entre souillures et peau : des selles trop fréquentes (épisodes diarrhéiques ou troubles intestinaux chroniques), des changements de couches trop rares ou l’utilisation de couches peu absorbantes (couches lavables) sans augmenter la fréquence des changes, des soins inappropriés (utilisation de produits irritants, comme certaines lingettes nettoyantes, ou insuffisance de nettoyage) [6-8]. Par exemple, on observe actuellement un mésusage du liniment

oléocalcaire, produit non détergent à base de chaux et d’huile d’olive, qui peut être utilisé à tort pour le nettoyage du siège alors qu’il devrait être appliqué sur un siège préalablement nettoyé, pour le protéger des souillures [9]. Enfin, certaines situations favoriseraient les dermatites du siège du nourrisson, telles que les poussées dentaires, sans que le mécanisme soit démontré ni bien compris.

■ Traitement

Le traitement des dermatites du siège irritatives du nourrisson nécessite d’abord un temps d’interrogation pour déceler les éventuels facteurs favorisants : combien y a-t-il de selles par jour ? Combien de couches sont-elles utilisées chaque jour ? Des lingettes nettoyantes sont-elles utilisées quotidiennement ? Le siège est-il nettoyé avec un produit détergent doux, ou est-il seulement rincé à l’eau ou graissé avec du liniment ?

Le traitement consiste à traiter une éventuelle diarrhée, si possible, et à effectuer des soins adaptés. Ceux-ci comprennent un nettoyage du siège, au moins chaque matin et après chaque selle, à l’aide d’un produit détergent doux comme un syndet (*synthetic detergent*), suivi d’un rinçage et d’un séchage soigneux. Puis un produit pour isoler le siège des souillures peut être appliqué (liniment oléocalcaire ou crème protectrice, si possible contenant du cuivre et du zinc). En cas d’érythème très inflammatoire ou de dermite nodulaire, l’application d’un dermocorticoïde, 1 fois par jour pendant quelques jours, peut être bénéfique. Enfin, les couches doivent être changées au moins 6 fois par jour, davantage pour les couches lavables, souvent moins absorbantes [3, 6, 7].

■ Diagnostics différentiels des dermatites du siège communes

Les dermatites du siège communes du nourrisson peuvent être confondues



Fig. 3 : Psoriasis du siège.

avec des localisations sur le siège de dermatoses inflammatoires (psoriasis ou eczéma en particulier), avec les dermatites infectieuses (candidose) et avec les dermatoses révélant une maladie générale, en particulier l’acrodermatite entéropathique (induisant une carence en zinc) et l’histiocytose langerhansienne. Ces deux derniers diagnostics doivent être évoqués en cas de dermite d’aspect atypique ou d’évolution prolongée. Leur confirmation diagnostique se fait respectivement par un dosage du zinc sérique et une biopsie cutanée.

Le psoriasis du siège, dit “des langes”, a la particularité d’être bien délimité et de dépasser la zone sous la couche (fig. 3) [10, 11]. On peut trouver un terrain de psoriasis familial. L’eczéma du siège peut être d’origine atopique, associé alors à des lésions de dermatite atopique sur d’autres parties du corps, ou de contact, par hypersensibilité retardée à un produit qui peut être contenu dans l’élastique de la couche, par exemple [11, 12]. Il est alors généralement prurigineux, bien délimité d’abord, puis diffuse par contiguïté. Enfin, la candidose du siège débute par une atteinte des plis (intertrigo), puis s’étend de façon centrifuge, marquée par la présence de petites pustules périphériques. La candidose du siège peut survenir sur simple macération, mais peut aussi surinfecter une dermite irritative ou un psoriasis du siège [13].

Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant

Dermites du siège infectieuses du nourrisson

RÉSUMÉ : Des infections variées peuvent se localiser sur le siège du nourrisson et de l'enfant. La topographie des lésions oriente vers le diagnostic. Les plus caractéristiques sont la candidose du siège, marquée par une atteinte initiale des plis, et l'anite streptococcique, où sont présents un érythème péréal, souvent douloureux, fébrile, associé à de petites érosions ou fissurations.

Des infections diffuses peuvent aussi atteindre le siège, virales (syndrome pieds-mains-bouche, par exemple), bactériennes, mycosiques ou parasitaires (gale). Le traitement comprend celui de la cause ainsi que des soins du siège adaptés.



A. MARUANI
Université François-Rabelais de Tours,
SPHERE INSERM 1246,
Service de Dermatologie,
Unité de Dermatologie pédiatrique,
CHRU, TOURS.

Le siège du nourrisson peut être le site d'infections variées, virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires. Il faut distinguer les infections éruptives diffuses – intégrant le siège mais n'étant pas cantonnées à celui-ci – des infections survenant spécifiquement sur le siège, généralement dans les plis.

Les infections spécifiquement localisées au siège

Les plus fréquentes causes infectieuses de dermites du siège du nourrisson sont la candidose et l'anite streptococcique.

1. La candidose du siège

La candidose du siège survient sur macération des plis, qui peut se manifester par un érythème simple et discret des plis favorisé par la chaleur et la rétention sudorale (**fig. 1**). Une colonisation puis une infection à *Candida albicans* peuvent se développer, ce micro-organisme prospérant en milieu humide et acide. La mycose du siège débute généralement par une inflammation des plis du siège (intertrigo), qui deviennent rouges, luisants, parfois recouverts d'un enduit

blanchâtre. L'érythème évolue en s'étendant et de petites pustules apparaissent en périphérie de l'intertrigo. L'atteinte initiale des plis est un des éléments permettant de distinguer la mycose de la dermatite irritative qui, elle, débute sur les zones convexes, en contact avec les couches souillées. L'examen de la cavité buccale, qui doit être systématique, permet parfois de trouver une candidose associée (sous la forme de muguet).

Les candidoses du siège sont favorisées par la prise d'antibiotiques, par une



Fig. 1 : Macération du siège (atteinte des plis).

À 13 ans,

ma peau a commencé à gratter, jour et nuit, à s'assécher, à suinter, et à se surinfecter.

À 16 ans,

je suis tombée amoureuse d'Éric. Il n'a jamais voulu être mon petit ami. « Désolé, mais les marques sur ton visage, ça me dégoûte », m'a-t-il dit.

À 19 ans,

j'ai loupé mon bac. Les nuits blanches passées à me gratter n'ont pas du tout favorisé ma scolarité.

À 22 ans,

j'ai fait une dépression. Je crois que ma maladie n'y était pas étrangère. À l'inverse, mon entourage me disait : « cette dépression ne va pas arranger ta peau ».

À 25 ans,

un médecin m'a dit :
« Vous souffrez de Dermatite Atopique Sévère ».

À 25 ans,

je me suis allongée en maillot de bain sur la plage. C'était la première fois de ma vie que j'osais me montrer en public.

**À 25 ans, ma prison a trouvé un nom.
Dermatite Atopique Sévère.**

#MaPeauEstUnePrison



MA PEAU EST UNE PRISON

La Dermatite Atopique Sévère est une maladie inflammatoire chronique de la peau⁽¹⁾; elle isole et fait souffrir.

Cette maladie est due à une anomalie de la réponse immunitaire et une déficience de la barrière cutanée⁽¹⁾.

Elle se caractérise par des démangeaisons persistantes et intenses, des rougeurs et des lésions cutanées récurrentes pouvant aller jusqu'à des surinfections. Elle évolue par poussées⁽¹⁾.

Au cours de la maladie, près de 50% des patients adultes souffrent d'anxiété ou de dépression⁽²⁾.

Si vous pensez être concerné, sortez de votre prison, parlez-en à votre médecin.

#MaPeauEstUnePrison



La seule association de patients en France mobilisée pour soutenir la recherche, informer et soutenir les malades et leur famille.
Besoin d'aide : associationeczema.fr

SANOFI GENZYME 

Sanofi-Genzyme et Regeneron s'engagent à faire avancer la recherche en dermatologie pour répondre aux besoins non satisfaits des patients souffrant de dermatite atopique sévère.

I Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant

dermatose préexistante (psoriasis du siège macéré, par exemple) et aussi par l'utilisation de produits gras occlusifs (vaseline, liniment oléocalcaire sans nettoyage préalable par un produit détergent doux).

Outre des soins d'hygiène adaptés, le traitement des candidoses du siège comprend l'application d'antifongiques : topiques imidazolés (1 à 2 fois par semaine, durant 2 à 4 semaines), ciproxolamine ou terbinafine [1, 2]. Concernant la galénique, la crème permet une pénétration du produit actif supérieure à la poudre. Un traitement par voie orale, par nystatine ou par amphotéricine B, peut être administré, notamment en cas de mycose buccale associée.

2. L'anite streptococcique

L'anite à streptocoque β -hémolytique se présente classiquement comme un érythème de la région périnéale, de délimitation plus ou moins nette, souvent douloureux. Cette dermohypodermite peut s'accompagner d'une fièvre parfois élevée, mais qui est inconstante. Cette entité atteint avec prédilection le petit enfant plus que le nourrisson. Un contexte de constipation est souvent trouvé et de petites fissurations périanales sont présentes (fig. 2) [3]. Le diagnostic n'est pas suffisamment évoqué ; lorsque l'enfant est fébrile, l'érythème fessier est alors souvent attribué à tort à un épisode infectieux viral non identifié ou, s'il s'agit d'un nourrisson, à une poussée dentaire. Il est important de pen-



Fig. 2 : Anite streptococcique.

ser à faire des prélèvements bactériologiques en cas de doute, d'autant que des formes cliniques peu marquées existent. Le test de diagnostic rapide (TDR) streptococcique, qui a une très bonne sensibilité pour l'angine streptococcique, a été peu étudié dans l'anite streptococcique mais pourrait être utile.

La physiopathologie de cette entité est controversée. Une hypothèse est que la pénétration des germes se fait de façon directe par les fissurations périanales, probablement liées elles-mêmes à la constipation des enfants. Une autre hypothèse est que la contamination se fait *via* le tube digestif, dont le gîte primitif serait oropharyngé [3].

Le traitement de l'anite streptococcique repose sur trois points :

- l'antibiothérapie antistreptococcique (amoxicilline) pendant une période d'environ 14 jours ;
- les soins locaux du siège ;
- la prise en charge de la constipation, si elle est présente [4].

Dans une étude incluant 105 patients, le streptocoque était résistant à l'érythromycine dans 1,4 à 14,8 % des cas [5]. Sur une autre cohorte de 81 enfants, le taux de récurrence à 6 mois était élevé, estimé à environ 1/3 des cas, sans que l'explication soit démontrée, entre un portage pharyngé chronique du germe ou une constipation générant de petites portes d'entrée périanales liées aux efforts de défécation [6].

3. Autres infections focalisées sur le siège

D'autres germes peuvent être trouvés dans les intertrigos infectieux du siège, *Staphylococcus aureus* par exemple.

L'oxyurose n'est pas directement responsable de dermatites du siège du nourrisson mais peut induire des lésions irritatives par le prurit qui la caractérise, en zone périnéale mais également vulvaire chez la fillette. L'oxyurose est une parasi-

tose intestinale fréquente chez le petit enfant, strictement humaine, causée par *Enterobius vermicularis*, ver rond et blanc, mesurant quelques millimètres, cosmopolite. La contamination se fait par l'ingestion d'œufs embryonnés dans le milieu extérieur, qui deviennent des vers adultes dans le tube digestif ; les femelles adultes pondent leurs nombreux œufs dans la marge anale. Le portage est le plus souvent asymptomatique mais peut aussi induire un prurit anal, surtout vespéral. Le diagnostic peut se faire par l'observation des petits vers blancs, mobiles (adultes femelles) dans les selles, ou par *scotch test*, à faire préférentiellement le matin, avant toute toilette et toute défécation. Le traitement de l'oxyurose repose sur les benzimidazolés (flubendazole, albendazole). Il doit être répété 2 à 3 semaines après et inclure toute la famille [7].

Les infections éruptives diffuses pouvant comprendre une atteinte du siège

Toutes les maladies infectieuses éruptives peuvent toucher le siège, les plus fréquentes étant virales (varicelle, syndrome pieds-mains-bouche, etc.) et parasitaires (gale) [8, 9]. Le syndrome pieds-mains-bouche est une infection éruptive due à un entérovirus, en particulier aux séro-



Fig. 3 : Syndrome pieds-mains-bouche (petites papules érythémateuses).

types Coxsackie A6 et A16 en France, qui atteint avec prédilection les plantes, les paumes et la bouche sous la forme de vésicules profondes, parfois douloureuses. D'autres parties du corps sont fréquemment atteintes également, le siège en particulier, sous la forme de petites papules érythémateuses (**fig. 3**) [8].

■ Principes de traitement

La prise en charge de toutes ces dermatites infectieuses du siège comprend, d'une part, le traitement de la cause quand il est possible, d'autre part, des soins du siège adaptés pour prévenir la macération, l'irritation et la surinfection. Les soins du siège comprennent une toilette avec un détergent doux (savon sans savon), au moins 1 fois par jour et après chaque selle, un rinçage et un séchage soigneux suivis de l'application éventuelle d'une crème protectrice, pouvant contenir du cuivre et du zinc. La fréquence de change des couches doit être de 6 fois par jour minimum, plus avec des couches lavables. La toilette systématique du siège avec des lingettes nettoyantes est une source d'irritation. Le nettoyage du siège avec un produit gras non détergent

(liniment oléocalcaire, par exemple), avec de l'eau seule ou avec du sérum physiologique est insuffisant [10].

En cas d'absence de guérison malgré un traitement bien conduit, il est nécessaire de reconsidérer le diagnostic, en particulier d'évoquer les maladies générales pouvant débiter sur le siège, comme l'acrodermatite entéropathique (carence en zinc) et l'histiocytose langerhansienne.

BIBLIOGRAPHIE

- GALLUP E, PLOTT T. Ciclopirox TS Investigators. A multicenter, open-label study to assess the safety and efficacy of ciclopirox topical suspension 0.77% in the treatment of diaper dermatitis due to *Candida albicans*. *J Drugs Dermatol*, 2005;4:29-34.
- HOEGER PH, STARK S, JOST G. Efficacy and safety of two different antifungal pastes in infants with diaper dermatitis: a randomized, controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1094-1098.
- HERBST R. Perineal streptococcal dermatitis/disease: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*, 2003;4:555-560.
- MEURY SN, ERB T, SCHAAD UB *et al*. Randomized, comparative efficacy trial of oral penicillin versus cefuroxime for perianal streptococcal dermatitis in children. *J Pediatr*, 2008;153:799-802.
- ŠTERBENC A, SEME K, LAH LL *et al*. Microbiological characteristics of perianal streptococcal dermatitis: a retrospective study of 105 patients in a 10-year period. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2016;25:73-76.
- OLSON D, EDMONSON MB. Outcomes in children treated for perineal group A beta-hemolytic streptococcal dermatitis. *Pediatr Infect Dis J*, 2011;30:933-936.
- ST GEORGIEV V. Chemotherapy of enterobiasis (oxyuriasis). *Expert Opin Pharmacother*, 2001;2:267-275.
- HUBICHE T, SCHUFFENECKER I, BORALEVI F *et al*. Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:e92-98.
- BORALEVI F, DIALLO A, MIQUEL J *et al*. Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*, 2014;133:e910-916.
- LAGIER L, MAZEREUW-HAUTIER J, RAFFIN D *et al*. Société Française de Dermatologie Pédiatrique. Les dermatites du siège du nourrisson. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:54-61.

L'auteure 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

Sanofi Genzyme et l'Association Française de l'Eczéma s'engagent auprès des patients souffrant de dermatite atopique (DA) sévère afin d'améliorer significativement la vie des malades et de leur entourage. Ils présentent la 1^{re} action nationale de sensibilisation qui repose sur 2 initiatives permettant de sortir cette maladie de l'ombre : l'étude eclA et la 1^{re} campagne nationale de sensibilisation #MaPeauEstUnePrison (www.mapeauestuneprison.fr).

Le projet eclA a pour objectif d'apporter un éclairage et des données factuelles sur le fardeau lié à la DA en adoptant la méthodologie des études en vie réelle. Des auto-questionnaires ont été remplis par plus de 1 000 patients adultes, soit un échantillon robuste de la population touchée. Premier des principaux enseignements de cette étude : la DA sévère est une maladie à part entière, les patients présentent une très nette détérioration de la qualité de vie par rapport aux formes légères à modérées de la maladie. On note également l'impact important de la maladie sur la sexualité, avec une diminution du désir chez les patients et leur conjoint(e). Enfin, le coût de la maladie pour le patient est proportionnel à la sévérité de la dermatite atopique.

Dr J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Sanofi Genzyme

Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant

Dermites périnéales à risque : hémangiome ulcéré, histiocytose langerhansienne, maladie de Crohn, ecthyma gangréneux

RÉSUMÉ : Les dermatoses périnéales que nous abordons ici sont à risque de douleur et retard de cicatrisation pour l'hémangiome infantile ulcéré ; à risque d'atteinte systémique parfois létale pour l'histiocytose langerhansienne ; à risque d'atteinte sévère, chronique et invalidante pour la maladie de Crohn périnéale ; à risque septique d'évolution fatale pour l'ecthyma gangréneux.

Le périnée est une zone d'humidité (favorisée par le port de couches) donc à risque de macération, et en contact permanent avec le microbiote digestif, le rendant susceptible aux infections bactériennes, fongiques ou à l'extension par contiguïté d'une dermatose infectieuse. C'est également une zone riche en adipocytes, où le risque de cellulite infectieuse ou inflammatoire est majoré.

Enfin, caché par la couche ou le sous-vêtement, le périnée est la zone que le dermatologue ne doit jamais oublier dans son examen clinique, tant pour mettre en évidence une lésion à risque infectieux que pour aider le diagnostic par la présentation classique de certaines dermatoses sur cette localisation.



N. BELLON

Service de Dermatologie, Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS.

■ Hémangiome infantile ulcéré

Les hémangiomes infantiles (HI) sont les tumeurs bénignes pédiatriques les plus fréquentes [1]. L'ulcération est la complication la plus fréquente (15-25 %) d'un HI, survenant majoritairement entre 4 et 6 mois (*fig. 1*) [2]. La localisation périnéale d'un HI expose particulièrement au risque d'ulcération. Le risque d'ulcération augmente également en cas de localisation sur le cou, les aisselles, la lèvre inférieure, d'hémangiome de plus de 5 cm du tronc, d'HI segmentaire, d'HI de composante mixte. L'apparition précoce, vers l'âge de 2-3 mois, d'une teinte blanc-grisâtre en superficie est un bon indicateur d'ulcération à venir [1].

Les facteurs favorisant l'ulcération sont le frottement et l'humidité, d'où l'aug-

mentation du risque dans les plis et sur le périnée. L'ulcération aboutit toujours à une cicatrice définitive [2]. Les HI ulcérés se compliquent également souvent de saignements qui inquiètent les parents mais ne sont qu'exceptionnellement importants. Si la colonisation bactérienne est commune dans les HI ulcérés, les surinfections sont rares. La douleur provoquée par l'ulcération et l'absence de cicatrisation spontanée rapide de celle-ci justifient pleinement l'indication de traitement par propranolol oral en cas d'ulcération d'un HI quelle que soit la localisation (*fig. 2*).

Les soins locaux comprennent un nettoyage simple au savon et l'application de pansement hydrocolloïde que l'on préférera mince et transparent afin d'apprécier l'évolution de la plaie. Ils



Fig. 1 : Hémangiome infantile ulcéré du siège. Ulcération centrale discrètement fibrineuse. On observe sur un bord une zone blanchâtre apparue avant ulcération (Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).



Fig. 2 : Même patient, cicatrisation sous propranolol *per os* (Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).

seront précédés d'une prémédication adaptée à la douleur de l'enfant, 45 mn avant les soins (paracétamol, tramadol, voire morphiniques si nécessaire). Ces soins locaux sont essentiels pour accélérer la cicatrisation, éviter les surinfections et surtout diminuer la douleur, particulièrement pour l'HI périnéal ulcéré où le contact avec les selles et urines ralentit la cicatrisation et augmente la douleur.

Une surinfection doit être suspectée en cas d'apparition d'écoulement purulent, d'érythème au pourtour, d'infiltration cutanée de l'HI ou d'odeur nauséabonde [2]. Le traitement par propranolol oral peut être débuté en milieu hospitalier dès la première consultation, sous réserve d'un examen clinique normal et de l'absence de contre-indication (essentiellement bronchospasme,

troubles du rythme/tensionnels ou hypoglycémie), à 1 mg/kg/jour répartis en 2 prises puis augmentation par paliers d'une semaine à 2 puis 3 mg/kg/jour en 2 prises [1]. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire. À chaque palier, une surveillance tensionnelle et du pouls est effectuée en consultation jusqu'à 2 h après la prise. Chez le nourrisson de moins de 2 mois ou de moins de 2 kg, une échographie cardiaque préalable et une courte hospitalisation pour introduction du traitement sous surveillance par scope sont conseillées.

Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles du sommeil, une somnolence, une irritabilité. Les troubles du sommeil seront améliorés par l'avancement des prises (prise du soir à 17 h ou avant) qui devront toujours être espacées de 9 h minimum et/ou la diminution de la posologie. La cicatrisation complète est obtenue dans la majorité des cas en 2 semaines environ. Le traitement doit être prolongé 6 mois minimum. Il existe un risque de rechute de l'HI de 10-15 % après l'arrêt du traitement, surtout en cas d'HI segmentaire ou profond [1].

Sur le siège, les parents seront prévenus qu'après arrêt du traitement l'HI peut devenir à nouveau plus tubéreux et angiomateux, mais les récurrences d'ulcérations sont rares sur cette localisation. Si le traitement local par laser à colorant pulsé est toujours utilisé en cabinet pour les HI ulcérés, il ne semble pas apporter de bénéfice par rapport à l'abstention [3], mais pourra être utile en cas de cicatrice inesthétique. Si les bêtabloquants topiques sont largement utilisés et réputés efficaces, une seule étude a évalué l'efficacité du timolol *versus* placebo, et une étude a montré le passage systémique de la molécule lors d'utilisations en topique, en dehors de toute ulcération [4]. Ces données doivent donc rendre prudent quant à l'utilisation hors AMM de ces spécialités. Les autres traitements antérieurement utilisés (corticothérapie locale, vincristine) ont été abandonnés.

■ Histiocytose langerhansienne

L'histiocytose langerhansienne (HL) est une pathologie clonale, de diagnostic clinico-histologique, impliquant des mutations somatiques des protéines impliquées dans la voie des MAP kinases. Les atteintes les plus fréquentes sont osseuses (80 %), cutanées (33 %) et hypophysaires (25 %). Les atteintes plus rares concernent le foie, la rate, le système hématopoïétique, les poumons, les ganglions lymphatiques et le système nerveux central (autre qu'hypophysaire) [5].

L'évolution est très hétérogène : régression spontanée sans séquelle, séquelles malgré traitement, voire évolution mortelle. Les séquelles, comme le diabète insipide, les déficits hormonaux, la surdité, voire plus rarement l'insuffisance respiratoire et la cholangite sclérosante, sont observées chez près de 30 % des enfants.

L'atteinte cutanée est polymorphe avec majoritairement des lésions papulo-squameuses, squamo-croûteuses, volontiers purpuriques, parfois franchement hyperkératosiques, pouvant être atrophiques (**fig. 3**), prédominant dans les plis, le cuir chevelu ou le tronc en maillot de corps. Ces lésions sont généralement asymptomatiques et peuvent être discrètes. L'atteinte du siège est fréquente, caractérisée par des intertrigos érythémateux avec lésions hyperkératosiques, fissuraires, purpuriques



Fig. 3 : Histiocytose langerhansienne : lésions arrondies érythémateuses et purpuriques, atrophiques, sus-pubiennes et des plis inguinaux (Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).

Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant



Fig. 4 : Histiocytose langerhansienne: intertrigo érythémateux et discrètement purpurique, légèrement fissuraire au fond du pli, bien limité (Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).



Fig. 5 : Histiocytose langerhansienne: intertrigo interfessier érythémateux, hypopigmenté et discrètement fissuraire (Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).

et/ou hypopigmentées (**fig. 4 et 5**). Une atteinte de la muqueuse anale ou génitale doit être recherchée. Des ulcérations du siège chez un nourrisson doivent faire évoquer une HL. L'atteinte osseuse est caractérisée par une tuméfaction douloureuse et une image de lacune osseuse radiologique à l'emporte-pièce. Le bilan paraclinique initial systématique comprend NFS, ionogramme sanguin, osmolarité plasmatique et urinaire, albumine, tests hépatiques, CRP, radiographies du thorax et du squelette.

Les atteintes hépatique, splénique, hématopoïétique ou d'autre organe avec retentissement fonctionnel justifieront un traitement systémique [5]. Si les traitements de première intention comprenaient jusqu'à récemment les corticoïdes, la vinblastine et/ou la 6-mercaptopurine, la mise en évidence d'une

mutation *BRAF* (présente dans plus de la moitié des cas) a récemment introduit le vemurafenib dans l'arsenal thérapeutique, actuellement à l'évaluation [6]. Un traitement local par dermocorticoïdes ou chlorméthine de l'atteinte cutanée d'HL n'est pas toujours nécessaire et ne modifie pas le pronostic de la maladie.

Maladie de Crohn

Les lésions ano-périnéales de la maladie de Crohn (MC) sont chroniques, douloureuses, invalidantes et source de morbidité importante. L'atteinte périnéale est un marqueur de sévérité de la MC. Leur reconnaissance est essentielle afin de ne pas retarder la prise en charge globale de la maladie et ne pas aboutir à des chirurgies mutilantes et délétères.

Le diagnostic de MC est posé avant l'âge de 18 ans chez 20 à 25 % des patients [7]. Les lésions périnéales dites primaires de MC correspondent à l'activité inflammatoire de la maladie et comprennent des lésions fissuraires (latéralisées ou en dehors de la commissure postérieure), ulcérées et des pseudo-marisques (lésions primaires) (**fig. 6**). Toute fissure ou ulcération profonde et chronique périnéale doit faire évoquer une MC (**fig. 7**).

Les lésions secondaires correspondent aux surinfections (abcès, fistules anales) et aux lésions cicatricielles (brides ano-rectales, sténoses), avec une évolution propre, indépendante de l'activité de la maladie digestive. Les lésions cutanées granulomateuses périnéales satellites, dites "Crohn métastatique", ne communiquent pas avec le canal anal. Elles se situent sur la peau périnéale, les organes génitaux (scrotum, vagin) et dans les plis interfessier ou inguinaux (**fig. 8**). Elles se présentent sous la forme d'ulcérations linéaires des plis, d'ulcérations à type de chancres, voire de papules ou nodules [7].

Des localisations extra-périnéales sont décrites: mammaire, membres, tronc [7].



Fig. 6 : Maladie de Crohn anale: ulcérations et pseudo-marisques (coll. Christine Bodemer, Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).



Fig. 7 : Maladie de Crohn périnéale: fissures et ulcérations profondes chroniques des plis périnéaux, bien limitées, à bordure discrètement infiltrée et fond ulcéré bourgeonnant (Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).



Fig. 8 : Maladie de Crohn du fourreau de la verge: infiltration sous-cutanée ferme et discrètement érythémateuse (coll. Christine Bodemer, Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).

L'association de différentes lésions (fistules latéralisées, ulcérations anales cavitaires, sténose ano-rectale circonférentielle) orientent fortement vers le diagnostic de MC périnéale. Un examen sous anesthésie générale avec anoscopie ou lors d'endoscopies digestives est souvent nécessaire.

La classification de Cardiff est la plus courante pour détailler les lésions de MC périnéale, réparties en ulcérations/fistules/sténoses (UFS). Le PDAI (*Perianal Disease Activity Index*) évalue l'activité périnéale de la MC à l'aide d'un score sur 20 [7]. Les outils radiologiques d'évaluation sont l'échographie endo-anale, difficile à réaliser en milieu pédiatrique, et l'IRM. L'examen histologique cutané, s'il est pratiqué, peut mettre en évidence des infiltrats granulomateux giganto-cellulaires sans nécrose caséuse dermiques, un infiltrat périvasculaire lymphocytaire et monocytaire (périvasculite granulomateuse de Burgdorf et Orkin), une ulcération avec infiltrats inflammatoires riches en polynucléaires neutrophiles altérés, lympho-plasmocytaires voire éosinophiliques et/ou des images de nécrobiose du collagène [8].

Le traitement par anti-TNF α (infliximab et adalimumab, seuls ou en association avec méthotrexate ou azathioprine) a révolutionné la prise en charge de la MC périnéale [7]. Les lésions primaires ne nécessitent généralement qu'un traitement médical pur. Ainsi, les pseudomarisques ne doivent pas être excisées, du moins à la phase inflammatoire, et ce d'autant plus qu'il existe des régressions spontanées. En revanche, les lésions secondaires nécessitent une prise en charge médico-chirurgicale comprenant le drainage des abcès et la cure de fistules périnéales, volontiers complexes, souvent en plusieurs temps opératoires, et en préservant la fonction sphinctérienne [9]. Le tacrolimus topique peut apporter quelques modestes bénéfices sur les ulcérations anales. Des associations entre MC périnéale et maladie de Verneuil ont été décrites. Le suivi au long

cours comprend le dépistage de complications carcinomateuses [7].

■ Ecthyma gangréneux

On appelle classiquement ecthyma gangréneux (EG) la pyodermite infectieuse à *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyannique, 73 % des cas), mais d'authentiques EG peuvent être dus à d'autres germes : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Aeromonas hydrophilia*, *Aspergillus*, *Candida*, dans 17 % des cas [10]. L'EG est caractérisé par une lésion pustuleuse ou bulleuse, avec évolution rapidement ulcérée et croûteuse, nécrotique, gris-jaunâtre à noirâtre, à bords indurés, reposant sur une base inflammatoire au pourtour avec une infiltration sous-cutanée et des adénopathies satellites, reflets de la dermohypodermite bactérienne (fig. 9). L'ulcération peut mesurer plusieurs centimètres et laisse une cicatrice [11]. L'EG se localise essentiellement dans les zones humides, de macération, tels que les plis, le siège (57 %) mais aussi les extrémités (30 %), le tronc et la face (12 %).

L'EG est d'origine hématogène ou par inoculation directe au travers de la peau. Il s'agit dans la majorité des cas d'une infection survenant sur terrain fragilisé : immunodépression primitive (ex : hypo-



Fig. 9 : Ecthyma gangréneux : escarre noirâtre centrale, halo érythémateux au pourtour immédiat, et dermohypodermite avec éléments purpuriques ecchymotiques. Prélèvements bactériologiques locaux ayant retrouvé *Streptococcus pyogenes* et *Staphylococcus aureus*; hémocultures stériles (Dermatologie, CHU Necker-Enfants malades, Paris).

gammaglobulinémie) ou secondaire à un traitement, diabète, dénutrition, neutropénie, etc. En cas de septicémie à pyocyannique, le tableau est de mauvais pronostic (mortalité de 20 à 50 %), les lésions d'EG sont souvent diffuses, et on peut observer un purpura *fulminans*, une pneumopathie, des diarrhées. Le pronostic dépend de la précocité d'introduction du traitement antibiotique (bêta-lactamines : ceftazidime \pm aminosides). Les prélèvements bactériologiques cutanés et hémocultures ne devront pas retarder le début de l'antibiothérapie.

L'histologie, si elle est pratiquée, peut retrouver, outre une nécrose kératinocytaire, des images de vascularite touchant l'adventice et la media et respectant l'intima des petits vaisseaux [11]. L'EG peut cependant également survenir sans terrain prédisposant et il s'agit alors généralement d'une lésion unique, localisée sous la couche, possiblement chez un nourrisson préalablement traité par antibiothérapie générale ayant induit des modifications de la flore digestive. De même, une infection virale peut favoriser l'émergence d'une infection à pyocyannique par fragilisation des muqueuses ORL et digestives [10]. Toutefois, même en l'absence d'antécédent particulier, un bilan minimal comprenant NFS et dosage pondéral des immunoglobulines est recommandé, et ce d'autant plus que les lésions seront multiples.

BIBLIOGRAPHIE

1. LÉAUTÉ-LABRÈZE C, HARPER JI, HOEGER PH. Infantile haemangioma. *Lancet*, 2017;390:85-94.
2. LUU M, FRIEDEN IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol*, 2013;169:20-30.
3. BATA K, GOODYEAR HM, MOSS C *et al.* Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *Lancet*, 2002;360: 521-527.

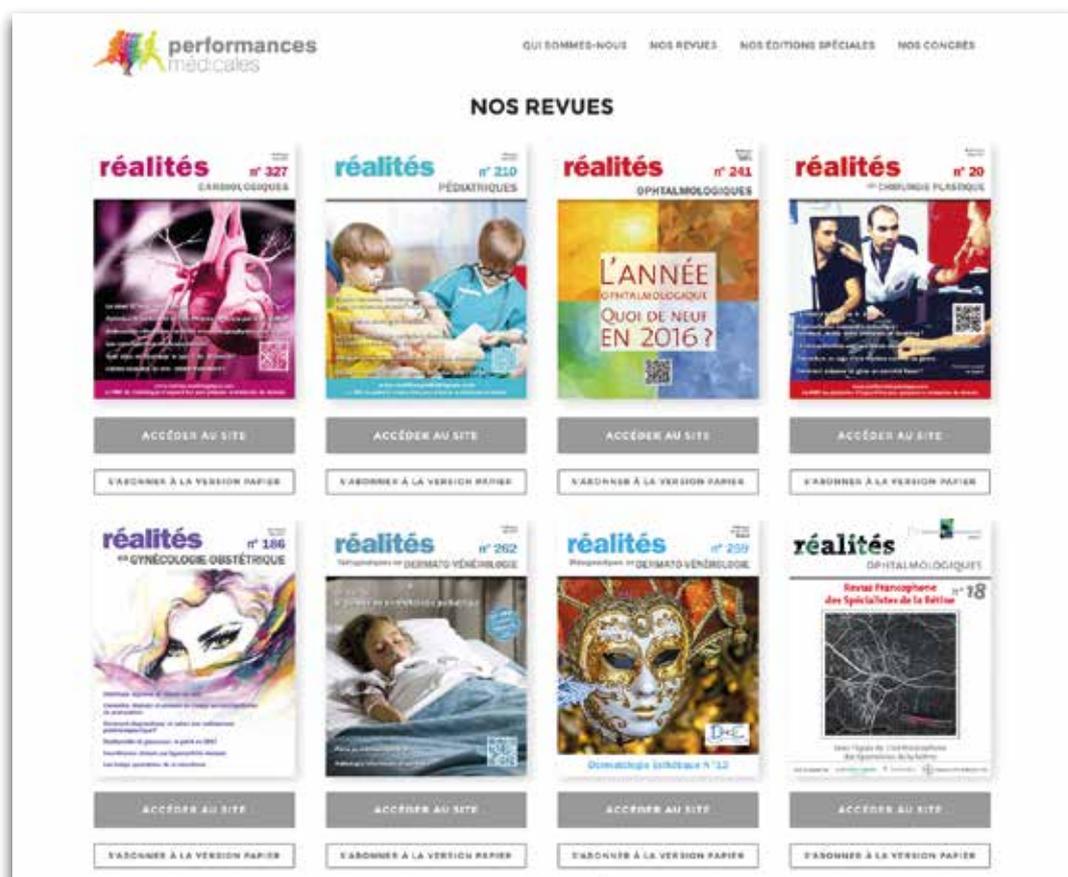
Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant

4. WEIBEL L, BARYSCH MJ, SCHEER HS *et al.* Topical Timolol for Infantile Hemangiomas: Evidence for Efficacy and Degree of Systemic Absorption. *Pediatr Dermatol*, 2016;33:184-190.
5. DONADIEU J, HÉRITIER S [Child Langerhans cell histiocytosis]. *Presse Med*, 2017;46:85-95.
6. HÉRITIER S, JEHANNE M, LEVERGER G *et al.* Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol*, 2015;1:836-838.
7. ATIENZA P, KSIAA M. Particular aspects of proctology for anoperineal lesions in Crohn's disease. *J Visc Surg*, 2015;152:S45-53.
8. SIROY A, WASMAN J. Metastatic Crohn disease: a rare cutaneous entity. *Arch Pathol Lab Med*, 2012;136:329-332.
9. STRONG SA. Perianal Crohn's disease. *Semin Pediatr Surg*, 2017;16:185-193.
10. BISCAYE S, DEMONCHY D, AFANETTI M *et al.* Ecthyma gangrenosum, a skin manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy child: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2017;96:e5507.
11. HALBERT AR, CHAN JJ. Anogenital and buttock ulceration in infancy. *Australas J Dermatol*, 2002;43:1-6;quiz 7-8.

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

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.

Le dossier – Dermatologie périnéale de l'enfant

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Dermites du siège communes du nourrisson

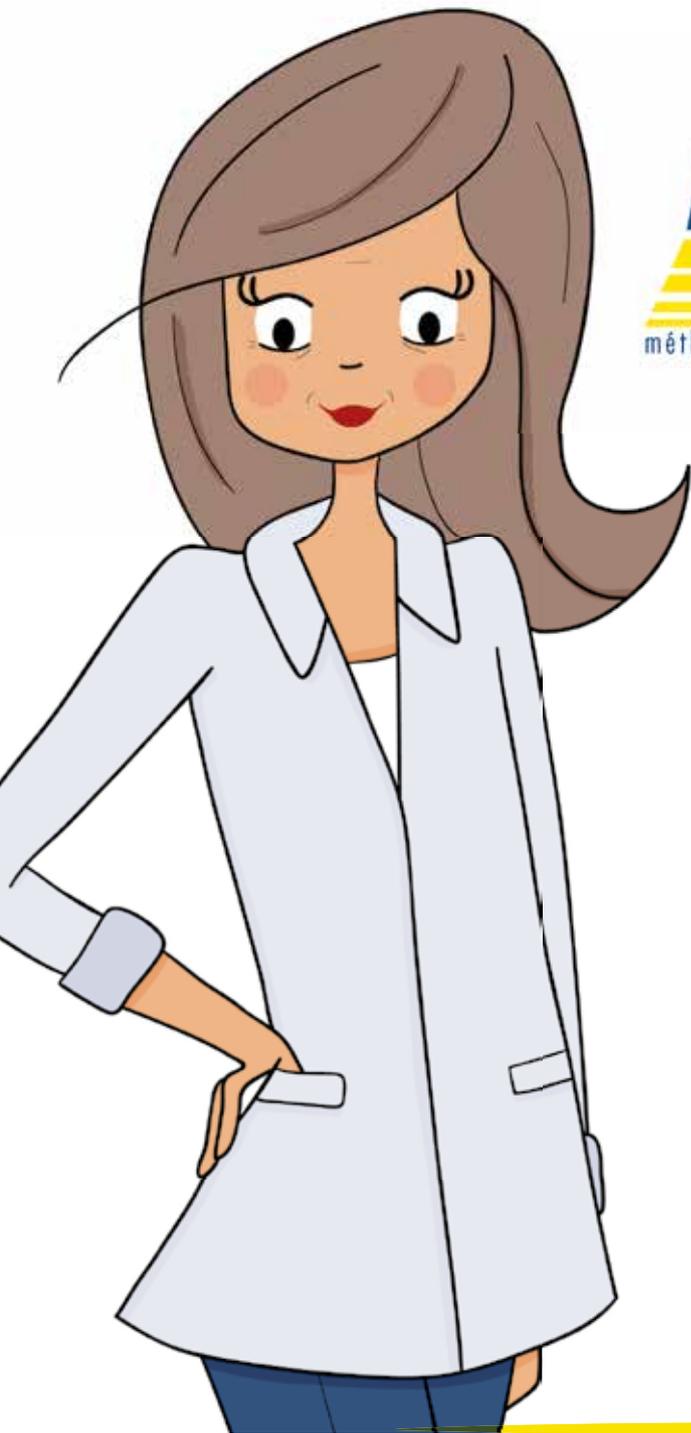
- Les dermites du siège communes du nourrisson sont d'origine irritative, dues au contact trop prolongé ou répété du siège avec les souillures de la couche.
- Elles peuvent prendre des formes cliniques variées: érythémateuses, papuleuses ou papulo-érosives, nodulaires, vésiculo-pustuleuses.
- Les facteurs favorisant l'irritation doivent être recherchés: selles trop fréquentes, soins (changement de couches ou toilette) inappropriés.
- Le traitement repose sur la suppression des facteurs causaux et sur des soins comprenant changes fréquents, nettoyage avec un détergent doux, puis application d'une crème protectrice.
- Une dermite du siège cliniquement atypique ou prolongée doit faire remettre en cause le diagnostic de dermite irritative.

Dermites du siège infectieuses du nourrisson

- La candidose du siège se manifeste par une dermite débutant dans les plis, avec des petites pustules périphériques.
- L'anite streptococcique se présente comme un érythème périanal, souvent associé à de petites fissures, une fièvre et un terrain de constipation.
- Il existe des facteurs favorisants pour ces infections, qui doivent être recherchés.
- Le traitement de ces infections comprend les anti-infectieux (antifongique, antibiothérapie antistreptococcique) et des soins locaux adaptés.

Dermites périnéales à risque : hémangiome ulcéré, histiocytose langerhansienne, maladie de Crohn, ecthyma gangréneux

- Bien toléré et efficace, le propranolol oral est le traitement de référence de l'hémangiome infantile ulcéré.
- Un intertrigo atypique, purpurique, squamo-croûteux ou résistant aux traitements dermocorticoïdes ou antifongiques doit faire évoquer une histiocytose langerhansienne et réaliser une biopsie cutanée pour confirmation histologique.
- En cas de mutation *BRAF* dans une histiocytose langerhansienne avec indication de traitement systémique, un traitement par vemurafenib pourra être envisagé.
- Toute fissure périnéale profonde, à bords bien limités, fissure anale chronique, latérale ou toute infiltration périnéale diffuse doivent faire évoquer une maladie de Crohn périnéale.
- Toute lésion bulleuse et/ou nécrotique à halo érythémateux doit faire évoquer un ecthyma *gangrenosum* et débiter une antibiothérapie probabiliste visant le pyocyanique, à adapter secondairement aux résultats d'antibiogramme.



METO 50 mg/ml
ject® **Stylo**
méthotrexate

*Intensément METO,
Résolument PATIENT*

1 déclenchement
d'injection
sécurisé*

Plus de
20 millions
de stylos vendus
dans le monde**



- METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25ml; 15mg/0,30ml; 17,5mg/0,35ml; 20mg/0,40ml; 22,5mg/0,45ml; 25mg/0,50ml; 27,5mg/0,55ml; 30 mg/0,60 ml) ; est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère et active chez l'adulte ; des formes polyarticulaires de l'arthrite juvénile idiopathique active sévère, en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; des formes sévères et invalidantes de psoriasis récalcitrant, en cas de réponse inadéquate à d'autres types de traitements tels que la photothérapie, la puvathérapie ou les rétinoïdes ; et des formes sévères du rhumatisme psoriasique chez l'adulte.

* Notice d'information de l'utilisateur du produit
METOJECT® solution injectable en stylo prérempli

** Données internes en janvier 2018

medac

raison@santé 17/04/69472195/PN/004 – DP 18 13

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.
Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

■ Revues générales

Médecine personnalisée dans le psoriasis : l'individualisation du traitement selon les comorbidités

RÉSUMÉ : À l'heure de la médecine personnalisée, nos prescriptions s'adaptent dans toutes les pathologies à nos patients. Cela est aussi vrai dans la prise en charge du psoriasis. Cette pathologie inflammatoire s'accompagne de nombreuses comorbidités à dépister et prendre en charge. Ces maladies associées rendent certains traitements difficiles à prescrire. Heureusement, le panel thérapeutique, riche aujourd'hui, permet une individualisation thérapeutique selon le contexte clinique. La sévérité et la forme clinique du psoriasis mais aussi les affections satellites guident nos prescriptions.



N. QUILES
Hôpital Saint-Joseph, MARSEILLE.

Longtemps considéré comme une maladie dermatologique, le psoriasis est aujourd'hui plutôt identifié comme une pathologie inflammatoire générale à expressions multiples.

En 2017, la prise en charge du psoriasis se base encore et surtout sur une évaluation clinique de la sévérité et du type de présentation (plaques, gouttes, pustules...). L'arsenal thérapeutique s'est étoffé et nous permet d'adapter la prise en charge à chaque patient. Ce choix de stratégie thérapeutique personnalisée par le médecin est une démarche complexe qui doit prendre en compte certains éléments de la vie du patient, ses projets (grossesse, voyages...), ses consommations de toxiques (alcool, tabac...), ses antécédents et, bien sûr, l'ensemble des pathologies associées (comorbidités).

Pour toutes ces raisons, la première consultation d'un patient psoriasique est longue. Elle permet d'identifier le parcours du patient, l'histoire de sa maladie, l'historique des différents traitements et

la façon dont il les a vécus, ses antécédents et ses projets ainsi que ses attentes thérapeutiques. Souvent, ce premier bilan permet de dépister des comorbidités à confier au médecin traitant et, si besoin, aux spécialistes d'organes. Bien entendu, la prise en charge doit s'adapter à ces comorbidités. Le dermatologue se retrouve souvent face à des questionnements liés à des pathologies associées non dermatologiques qui vont orienter les prescriptions. Chaque prescription devient ainsi individuelle. La richesse de l'arsenal thérapeutique induit une prescription personnalisée pour chaque malade.

L'objet de cet article est d'illustrer cette individualisation du traitement en abordant la maladie du point de vue des comorbidités.

■ Le rhumatisme psoriasique

Le rhumatisme psoriasique est une atteinte rhumatismale inflammatoire chronique fréquente et sous-diagnostiquée. Elle peut atteindre selon les études

I Revues générales

jusqu'à 30 % des patients psoriasiques dont 50 % présentent une complication destructrice. Pourtant, alors que 15,5 % des malades psoriasiques auraient un rhumatisme psoriasique non diagnostiqué, les données ont montré qu'une prise en charge thérapeutique précoce permet d'obtenir de meilleurs résultats rhumatologiques [1].

La grande majorité (75 %) des patients développent l'atteinte articulaire après l'apparition du psoriasis cutané. Le dermatologue est donc un acteur clé dans le dépistage des symptômes rhumatologiques, comme l'inflammation chronique des articulations. Il s'attachera à rechercher des signes d'appel simples à type d'enthésites (coudes, talons...), de douleurs inflammatoires périphériques ou axiales plutôt nocturnes et de dactylites [2].

Tous les patients présentant un psoriasis cutané sont potentiellement concernés même si les études retrouvent une association plus fréquente avec les atteintes du cuir chevelu, des ongles et des plis [2].

Deux sociétés savantes, le GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) et l'EULAR ont rédigé des recommandations de prescription.

- On écarte les rétinoïdes non indiqués dans cette indication.

- Les sDMARD (*synthetic Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs*) indiqués en rhumatologie sont le méthotrexate et, seulement en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication, la sulfasalazine, le léflunomide (pas d'indication dermatologique) ou la ciclosporine.

- Les bDMARD (*biological DMARD*) sont les anti-TNF α , l'ustékinumab (anti-IL12/23), le sécukinumab et l'ixé-kizumab (anti-IL17). Il est recommandé de prendre en compte les pathologies associées: uvéite (adalimumab, infliximab), maladie de Crohn (adalimumab,

infliximab, certolizumab) et rectocolite ulcéro-hémorragique (adalimumab, infliximab, golimumab).

- Dans les formes arthritiques dites périphériques, il est proposé d'essayer les AINS et/ou les infiltrations de corticoïdes. En cas d'échec ou de facteurs de mauvais pronostic, un traitement systémique est indiqué avec en premier lieu le méthotrexate. Ce n'est qu'en cas d'échec ou d'intolérance que l'on proposera une biothérapie prescrite d'emblée dans les formes sévères. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 (PDE4) peuvent être utilisés dans les formes périphériques sans signe de gravité ou en cas de contre-indication aux biomédicaments.

- Dans les formes axiales, on peut essayer un AINS et, en cas d'échec, introduire une biothérapie qui sera proposée d'emblée en cas de forme sévère pour le GRAPPA.

- Dans les formes enthésitiques, il n'y a pas de place pour les sDMARD. En cas d'échec des AINS et/ou des infiltrations de corticoïdes locaux, on propose un inhibiteur de la PDE4 en l'absence de critères de gravité, sinon une biothérapie sera prescrite d'emblée [3].

Le diagnostic et la prise en charge restent difficiles, la collaboration avec un rhumatologue est souvent indispensable.

■ L'obésité

Le lien entre psoriasis et surpoids est de plus en plus documenté. Il s'agit de deux maladies inflammatoires dont on ne peut préciser laquelle aggrave l'autre. Quoi qu'il en soit, plus de 30 % des patients souffrant de psoriasis sévère sont aussi obèses, ce qui est une proportion significativement plus élevée que dans la population générale [4].

En 2013, une étude française conduite par ResoPso (29 centres répartis sur le territoire français) retrouvait 21 %

d'obésité et 3,2 % d'obésité morbide chez 2 194 patients psoriasiques. Il existait une association avec la sévérité du psoriasis, le rhumatisme psoriasique, l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les dyslipidémies et les accidents thromboemboliques majeurs [5].

Il a été suggéré aux personnes souffrant de psoriasis de contrôler leur poids pour améliorer la prise en charge de leur maladie mais aussi pour diminuer les risques de complications cardiovasculaires [6]. Une étude danoise récente confirme que les personnes obèses ou en surpoids vivant avec un psoriasis peuvent réduire la sévérité de leurs symptômes en perdant du poids avec une amélioration globale de leur qualité de vie.

Pour les besoins de l'étude, 60 patients ont été suivis. Chacun d'entre eux a perdu une quinzaine de kilos en moyenne en 16 semaines. Les auteurs rapportent une nette amélioration de leur psoriasis pour chacun. Un an plus tard, les résultats étaient toujours encourageants. Les participants ont repris 5 kilos en moyenne, pesant donc 10 kilos de moins que leur poids initial, en maintenant une amélioration de la sévérité du psoriasis et de la qualité de vie [7].

Le traitement du psoriasis chez les patients obèses pose au clinicien le problème de l'adaptation des posologies selon le poids. Sans se lancer dans une analyse exhaustive de la pharmacocinétique chez le sujet obèse, quelques points clés peuvent aider à la prise en charge. La ciclosporine sera prescrite selon le poids idéal et non le poids réel du patient pour ne pas aggraver les risques d'effets secondaires; l'utilisation des dosages des taux plasmatiques non faite en pratique courante en dermatologie pourrait être un recours chez ces patients. L'acitrétine et le méthotrexate accroissent leur toxicité hépatique avec l'augmentation des posologies, et ce d'autant plus en cas de stéatose hépatique de l'obèse. Seul l'infliximab permet une véritable prescription par

kilo de poids. L'ustékinumab propose 2 dosages (45 mg avant 100 kg et 90 mg au-dessus). L'adalimumab, l'éta nercept, l'aprémilast, le sécukinumab, l'ixékizumab ont une posologie unique, ce qui est un facteur d'efficacité variable, difficilement évaluable chez l'obèse.

On se méfiera en outre de la prise de poids possible sous anti-TNF α dans toutes les indications y compris rhumatologiques et dans les maladies inflammatoires du tube digestif (MICI) [8]. Cette prise de poids n'existe pas sous acitrétine, méthotrexate, ciclosporine, ustékinumab, sécukinumab, ixékizumab [9]. On surveillera plutôt une perte de poids sous aprémilast [9].

■ Les pathologies rénales

La notion d'association plus fréquente du psoriasis aux maladies rénales chroniques est une notion récente [10]. Le psoriasis sévère est un facteur de risque indépendant de maladie rénale après ajustement à l'âge, au sexe, aux comorbidités, à la prise de méthotrexate, de ciclosporine ou d'AINS de façon prolongée [10]. La thérapeutique doit s'adapter à une insuffisance rénale.

Les médicaments photosensibilisants utilisés en cas de PUVAthérapie sont néphrotoxiques.

Il n'existe pas de problème de toxicité rénale avec les rétinoïdes mais le produit n'est pas dialysable en cas d'accumulation chez l'insuffisant rénal.

L'élimination du méthotrexate est rénale pure. Sa posologie doit être adaptée avec une diminution de dose de 50 % pour une clairance de la créatine entre 20 et 50 mL/mn. Si la clairance est inférieure à 20, le méthotrexate ne sera pas utilisé. De plus, la prise de méthotrexate ou ciclosporine ou AINS de façon prolongée occasionne des modifications fonctionnelles rénales et peut contribuer à dégrader la fonction rénale [11].

La posologie de l'aprémilast sera diminuée de moitié si la clairance est inférieure à 30 mL/mn.

Il n'existe aucune contre-indication ni adaptation posologique des biothérapies en cas d'insuffisance rénale [12].

■ Les pathologies hépatiques

La présence de la stéatose hépatique varie entre 17 et 60 % dans le psoriasis et augmente en cas de sévérité clinique et d'arthrite associée. Certains auteurs considèrent que la stéatose est un facteur indépendant d'aggravation du psoriasis et de l'athérome par le biais de médiateurs inflammatoires hépatiques. Le risque de NASH (stéatohépatite non alcoolique) et de cirrhose induite est également augmenté par rapport à la population générale en cas de psoriasis [13].

On retrouve dans les psoriasis sévères plus d'anomalies biologiques hépatiques (cytolyse, cholestase) que dans la population générale, et ce, en dehors de tout traitement. La surveillance des cytolyse hépatiques sous acitrétine et méthotrexate est d'autant plus difficile [14]. On retrouve également une incidence plus élevée d'hépatites auto-immunes [15].

Les traitements utilisés dans le psoriasis ne sont pas anodins pour le foie. La toxicité hépatique du méthotrexate a été étudiée dans de nombreuses études qui ont montré qu'un traitement prolongé pouvait induire une fibrose hépatique. De plus, la consommation d'alcool, l'obésité et le diabète, plus fréquents dans le psoriasis, sont associés au risque de fibrose hépatique chez les malades traités par méthotrexate. Quoiqu'il en soit, les travaux les plus récents ne trouvent pas de corrélation entre la dose cumulée et la survenue d'une fibrose hépatique sévère [16].

Les dernières réunions de consensus de surveillance de ce risque de fibrose sont

essentiellement publiées par les rhumatologues. Ils ne recommandent plus de ponction-biopsie hépatique systématique selon la dose de traitement reçue. Le FibroScan* (élastographie impulsionnelle qui évalue la dureté du foie (exprimée en kilopascal : kPa) et l'atténuation ultrasonore (exprimée en décibel par mètre : dB/m) par voie transpariétale) semble être une excellente alternative en prescription annuelle dans le cadre de la surveillance de la survenue de fibrose hépatique des malades traités par méthotrexate [17].

On signale environ 5 % de cytolyse hépatiques sous anti-TNF α ne nécessitant pas d'arrêt thérapeutique car ayant souvent des résolutions spontanées ainsi que quelques cas d'hépatites vraies.

Les études ne retrouvent pas de toxicité hépatique de la ciclosporine, de l'ustékinumab, de l'aprémilast et des anti-IL17 à ce jour [18].

■ Les facteurs cardiovasculaires

Les patients ayant un psoriasis présentent souvent des comorbidités cardiovasculaires. Le syndrome métabolique est la comorbidité la plus fréquemment associée au psoriasis. Il est défini par l'existence d'au moins 3 critères parmi HTA, diabète, augmentation du périmètre abdominal et hyperlipémie. Ce syndrome métabolique est un facteur de risque cardiovasculaire à part entière. On retiendra également que l'intoxication alcoolotabagique et la sédentarité, autres facteurs de risque, sont plus fréquentes dans le psoriasis [18].

Le psoriasis en lui-même constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Plus il est sévère, plus le risque est élevé avec un risque d'accident thromboembolique aigu plus élevé chez le sujet jeune présentant un psoriasis sévère. Cela est probablement en lien avec un état inflammatoire chronique [19].

I Revues générales

En cas de psoriasis sévère, le risque cardiovasculaire est de 40 % contre 26 % chez des témoins non malades. Ce risque d'accident thromboembolique est lié à une physiopathologie commune à l'athérosclérose et au psoriasis, celle de la réponse immuno-inflammatoire systémique [18]. Le lien avec les traitements du psoriasis est plus difficile à établir.

Les traitements par photothérapie n'ont pas d'impact retrouvé sur les comorbidités cardiovasculaires mais des études sont en cours sur l'UVB-thérapie et son impact sur l'inflammation vasculaire [18].

L'acitrétine peut aggraver une dyslipidémie quand la ciclosporine a pour effet secondaire un risque d'hypertension artérielle.

Des études récentes semblent montrer que le méthotrexate diminue le risque cardiovasculaire dans le psoriasis, probablement en diminuant l'inflammation [18]. On attend confirmation des données des registres.

Le TNF α est identifié comme pro-athérogène. En 2016, pour la première fois, des auteurs suggèrent que le traitement du psoriasis par des traitements biologiques – et notamment par les anti-TNF α – est susceptible de diminuer la progression de l'athérosclérose coronarienne asymptomatique [20].

En ce qui concerne le blocage des voies IL12/IL23 et IL17, les événements cardiovasculaires sont surveillés du fait d'un rôle double, protecteur et inducteur, sur la plaque d'athérome chez la souris.

Dans le registre danois DermBio, le risque cardiovasculaire est estimé à 3,49 pour 1 000 patients-années pour les anti-TNF α (959 patients) [21].

En ce qui concerne les anti-IL17, on rapporte pour le sécukinumab 0,37 évé-

nements pour 100 patients-années [22] et pour l'ixékizumab 0,7 pour 100 patients-années [23]. Pour l'ustékinumab, les données des registres PSOLAR sont rassurantes au niveau de la survenue de MACE (*Major adverse cardiac events*) avec 0,32 événements cardiovasculaires majeurs pour 100 patients-années [24].

Aucune alerte cardiovasculaire n'a été relevée dans les études ESTEEM en ce qui concerne l'aprémilast [25].

Les données à long terme manquent encore et les études observationnelles et de registres seront utiles à l'évaluation de ce risque à long terme pour l'ensemble des traitements.

En pratique, un bilan cardiovasculaire sera surtout préconisé chez les hommes fumeurs avec antécédents familiaux ou personnels et facteurs de risque associés. Chaque fois que nécessaire, une prise en charge adaptée des facteurs de risque sera proposée dans la démarche thérapeutique quel que soit le patient.

■ Le risque infectieux

Le psoriasis en lui-même ne constitue pas un facteur de risque infectieux. La prescription des traitements jouant sur l'immunité devra s'accompagner de la recherche soigneuse et exhaustive d'un état infectieux aigu ou chronique préexistant. Il n'existe pas de surrisque infectieux avec l'acitrétine, la ciclosporine et le méthotrexate.

Le dépistage d'une tuberculose latente avant la prescription d'anti-TNF α est indispensable. Même après prescription d'un traitement prophylactique selon les recommandations de l'Afsaps, l'apparition d'une tuberculose sera surveillée. Parmi les anti-TNF α , on privilégie les traitements ayant un plus faible risque tuberculeux, comme l'éta-nercept, dans les populations à risque (patients exposés en prison, voyageant

souvent en pays d'endémie, personnel soignant...) [26]. Toujours dans ces populations, on discutera également la prescription de l'ustékinumab en raison du côté rassurant des registres notant le faible risque tuberculeux [26]. Par ailleurs, les premiers résultats des études étant rassurants, on pourra discuter la prescription de l'aprémilast [25] et des anti-IL17 bien qu'il y ait peu de recul avec ces derniers médicaments mis sur le marché. L'intervention d'un avis infectiologue est la bienvenue.

Le bilan préthérapeutique est une bonne occasion de faire le point sur le statut des patients en ce qui concerne les vaccins obligatoires. Les vaccins vivants contre-indiqués durant la prescription des immunosuppresseurs seront à programmer avant la mise sous traitement selon le statut sérologique du malade si nécessaire. Une vaccination anti-pneumococcique complète est fortement conseillée avant la prescription d'immunosuppresseurs. Chez la femme, un frottis du col utérin est conseillé. On discutera au cas par cas de la vaccination contre le papillomavirus.

En cas d'infection HIV, d'hépatite B et d'hépatite C, un traitement spécifique de l'infection avant la mise en place du traitement systémique du psoriasis sera discuté avec les spécialistes. Dans ces infections chroniques, la photothérapie et l'acitrétine seront souvent proposées en première intention. Mais le méthotrexate voire les biothérapies, avec prudence selon les statuts de la maladie infectieuse chronique, peuvent être discutés avec les spécialistes au cours d'une réflexion multidisciplinaire approfondie [27].

Sous anti-TNF α , le risque infectieux induit est plus important durant les 18 premiers mois de traitement. La plupart des infections sont pulmonaires et cutanées [18].

Sous anti-IL17, il existe un surrisque de candidoses orales, œsophagiennes (2 à

4 %) et cutanées, sensibles aux traitements classiques et ne nécessitant pas d'arrêt thérapeutique pour la prise en charge [18].

■ Le risque néoplasique

Il faut distinguer le risque de néoplasie associé au psoriasis, non identifié avec certitude à ce jour, du risque d'aggravation par les toxiques et les traitements du psoriasis. On retrouve un risque de néoplasie lié aux toxiques avec 2 fois plus d'intoxication par tabac et alcool chez les psoriasiques que dans la population générale [28].

Une cohorte californienne de 5 889 patients psoriasiques traités par traitements systémiques a été suivie de 1988 à 2011. Il est à noter que 97 % des patients étaient sous anti-TNF α . Le taux d'apparition d'un cancer est comparable entre les différents traitements biologiques. L'augmentation du taux de cancers cutanés hors mélanome était de 42 % surtout en raison de l'apparition de carcinomes épidermoïdes cutanés. Cette augmentation était déjà connue avec les anti-TNF α dans d'autres indications. Ce risque augmente dans le psoriasis, comme attendu, en cas de photothérapie préexistante. Les auteurs ne rapportent pas de différence en ce qui concerne les lymphomes, les mélanomes et les autres néoplasies [28].

Ce surrisque de cancers cutanés avec les biothérapies quelle que soit leur indication rend donc indispensable une surveillance cutanée chez les patients qui reçoivent ces traitements [28].

Il persiste un doute sur un surrisque de lymphomes T épidermotropes (erreur de diagnostic initial entre psoriasis et lymphome?) [18].

L'acitrétine est souvent le traitement de première intention en cas de cancer associé car ce traitement n'entraîne en monothérapie aucun risque néoplasique.

Méthotrexate et ciclosporine à fortes doses sont associés à un surrisque de cancers mais le méthotrexate peut être prescrit en général avec l'accord des oncologues en cas d'antécédent ou de cancer actif si nécessaire.

La prescription de photothérapie et de ciclosporine ne pose de problème qu'en cas d'antécédent de cancer cutané.

Les biologiques restent contre-indiqués en cas d'antécédents de cancers de moins de 5 ans mais, en pratique, le recul rend les habitudes plus souples, avec certaines prescriptions discutées en RCP avec les oncologues [29].

Il n'existe pas d'alerte avec l'apremilast qui ne présente aucune contre-indication en cas d'antécédent de cancer ou de cancer actif [25].

■ Les troubles psychiatriques

Pour l'OMS, la dépression est la première cause d'incapacité dans le monde. Plusieurs études ont montré que l'inflammation systémique de bas grade, non symptomatique (mesurée par la CRP et l'IL6, notamment) était associée aux symptômes neurovégétatifs (troubles du sommeil, fatigue et troubles de l'appétit...) thymiques et cognitifs de la dépression [30]. Sur le plan thérapeutique, d'autres travaux montrent que le traitement de la dépression par des psychotropes est associé à une baisse de l'inflammation, notamment des cytokines pro-inflammatoires IL6, TNF α , IL1RA... [31]. Comme dans l'obésité, il semble que dépression et psoriasis puissent être liés par l'inflammation chronique.

Quelle que soit sa sévérité, le psoriasis s'accompagne de troubles de l'humeur. Une étude anglaise concernant 607 patients porteurs de psoriasis, dont 56,2 % sous biothérapies, recensait 9,9 % de troubles dépressifs majeurs dont 35 % présentaient des idées sui-

cidaires. Dans cette cohorte, 13,3 % de l'ensemble des patients présentaient des symptômes d'anxiété. Les symptômes d'anxiété et les dépressions étaient plus marqués chez les femmes avec rhumatisme psoriasique, antécédents d'anxiété ou dépression et forme clinique sévère. Le risque d'anxiété est plus marqué en cas de traitement topique isolé et d'origine asiatique. [32].

Ces chiffres récents, pourtant plus bas que ceux rapportés dans les études précédentes, plaident clairement en faveur de la nécessité d'un dépistage [33]. Ces troubles de l'humeur aggravent les addictions (tabac, alcool...), elles-mêmes facteurs d'aggravation du psoriasis. L'alcoolisme est lié à un psoriasis plus sévère, plus étendu et plus inflammatoire, et on retrouve 37 % de fumeurs chez les personnes atteintes de psoriasis contre 13 % dans la population générale [34]. Les troubles du sommeil, souvent liés aux troubles de l'humeur, sont aggravés par le prurit.

Classiquement, il est connu que les rétinoides causent des fluctuations de l'humeur et des symptômes de dépression. Aucune étude n'évalue les effets de la ciclosporine et du méthotrexate sur cette comorbidité.

Une étude a été menée chez 60 patients obèses résistants aux antidépresseurs sur 12 semaines. Ces patients ont reçu un traitement par l'infliximab (injections de 5 mg/kg à T0, S2, S6). Durant cette période, seuls les patients présentant, avant traitement, des signes systémiques d'inflammation ont vu une amélioration de leurs symptômes psychiatriques par le traitement. Globalement, 60 % des patients qui ont des taux initiaux de CRP supérieurs à 5 mg/L répondent à l'infliximab contre 30 % dans le groupe placebo. Pour information, il s'agit de ceux présentant par ailleurs l'obésité la plus sévère [35].

Les anti-TNF α et l'ustékinumab semblent améliorer les troubles de

Revue générale

POINTS FORTS

- Les comorbidités associées au psoriasis diminuent la qualité et l'espérance de vie de nos patients. Leur prise en compte est indispensable, au jour de la médecine personnalisée, dans l'individualisation du traitement. Le dermatologue a un rôle de dépistage et de coordination de la prise en charge.
- Cette prescription adaptée à la pathologie dans sa globalité permettra d'optimiser nos prises en charge.

l'humeur associés au psoriasis [36]. En ce qui concerne les anti-IL17, le brodalumab, non encore prescrit en France, a été adopté par la FDA aux États-Unis avec un plan de gestion du risque suicidaire en raison de l'augmentation de leur nombre dans les études. Il ne semble pas s'agir d'un effet de classe puisque les données poolées des études pour le sécukinumab et l'ixékizumab sont rassurantes.

Une alerte a été lancée après la mise sur le marché sur l'aggravation possible des troubles de l'humeur par l'aprémilast rendant indispensables l'évaluation des patients avant la mise sous traitement ainsi qu'un suivi spécifique.

Les maladies inflammatoires du tube digestif (MICI)

Psoriasis et maladie de Crohn sont deux affections inflammatoires chroniques, polygéniques, impliquant des facteurs communs de l'immunité autour du Th17 associés à des cofacteurs environnementaux. La prévalence du psoriasis est augmentée chez les patients présentant une MICI (RR = 1,6; IC : 1,4-2) et leurs parents du premier degré [37]. On note approximativement 2 fois plus de maladies de Crohn et de rectocolites hémorragiques (RCH) dans le psoriasis [38]. Le risque de développer une maladie de Crohn quand on a un psoriasis est multiplié par 3, celui d'avoir un psoriasis en cas de maladie de Crohn est multiplié par 7.

Ainsi, 7 à 11 % des patients atteints par la maladie de Crohn développeront un psoriasis [39].

Des études montrent que le taux de vitamine A par l'intermédiaire de la promotion de FOXP3 des lymphocytes T peut réduire l'activité des MICI. Certains rétinoïdes, en raison de leur action sur la vitamine A, présentent un risque théorique d'aggravation des MICI. Cette allégation n'est pas retrouvée dans une étude française cas-contrôle portant sur 7 593 MICI exposées à de l'isotrétinoïne, rétinoïde prescrit dans l'acné. Il n'existe pas d'étude retrouvée sur ce risque concernant l'acitrétine et les MICI [40].

Le méthotrexate peut être un traitement de la maladie de Crohn (40 % de rémission sans corticoïdes à 4 semaines) avec moins d'efficacité dans la RCH. A contrario, la ciclosporine est plus utilisée dans les poussées de RCH que dans la maladie de Crohn (Getaid, Groupe d'étude thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif).

En cas de MICI associée au psoriasis, le rémicade et l'adalimumab seront les anti-TNF α de choix, l'éta nercept n'ayant que peu d'action dans ces pathologies.

L'ustékinumab a obtenu une AMM dans la maladie de Crohn le 11 novembre 2016. Son induction se fait en fonction du poids à une dose de 6 mg/kg en IV dans cette indication. Pour la maintenance, le dosage accepté est de 90 mg toutes les

8 semaines ou toutes les 12 semaines à l'appréciation du médecin.

La prescription d'anti-IL17 s'accompagne d'un risque faible de déclencher une poussée de MICI chez des patients identifiés ou non comme porteurs estimée à 0,05 à 0,7 % patients-années sous sécukinumab et ixékizumab. La présence d'une MICI est une précaution d'emploi et il semble judicieux, étant donné l'arsenal thérapeutique à notre disposition, de ne pas proposer cette classe thérapeutique en première intention chez les patients porteurs d'une association psoriasis/MICI.

L'aprémilast présente des effets secondaires à type de diarrhée précoce à signaler à tous les patients et notamment à ceux porteurs de maladies inflammatoires du tube digestif bien qu'aucune poussée n'ait été signalée.

Le psoriasis est également associé à une fréquence accrue des marqueurs de la maladie cœliaque. Ainsi, les patients atteints de psoriasis devraient être interrogés sur d'éventuels symptômes de cette pathologie. Les patients ayant des symptômes digestifs et dont les anticorps anti-transglutaminases sont positifs peuvent bénéficier d'un régime pauvre en gluten après bilan gastro-entérologique [41].

Les uvéites

L'incidence des uvéites est augmentée chez les patients psoriasiques, corrélée au degré de sévérité du psoriasis et concerne 2 % des patients [42]. Cette association est plus fréquente chez les hommes, lors d'un début tardif de la maladie, en présence d'un rhumatisme psoriasique surtout dans les formes axiales, associée à un psoriasis pustuleux et à un typage HLA-B27 positif. En l'absence de traitement spécifique, il existe un risque d'hypopion, de synéchies de la chambre postérieure et de vascularite rétinienne. Il est recommandé

de rechercher des symptômes oculaires chez les patients psoriasiques, et d'examiner la peau et les articulations de tous les patients atteints d'uvéïte.

Le traitement ophtalmologique de première intention repose sur l'utilisation de corticoïdes par voie locale ou orale, plus rarement en injection intra-oculaire. La corticothérapie intraveineuse peut permettre de contrôler des situations d'urgence. En seconde intention, les immunosuppresseurs sont indiqués. Le méthotrexate est bien toléré mais peu efficace. L'azathioprine, la cyclophosphamide et le chlorambucil sont des traitements ophtalmologiques non indiqués dans le psoriasis.

Le traitement des uvéïtes non infectieuses comporte également l'interféron (IFN), les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ainsi que les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion (anti-TNF α , anakinra, tocilizumab, rituximab). L'IFN permet d'induire une rémission prolongée, se maintenant après l'arrêt du traitement, chez 20 à 40 % des patients. Les effets secondaires (syndrome pseudo-grippal, effets psychiatriques) limitent son utilisation.

Les anti-TNF α (infliximab, adalimumab) représentent une alternative thérapeutique attractive dans les uvéïtes sévères résistantes aux immunosuppresseurs. Ils sont efficaces la plupart du temps (> 90 % des cas) et rapidement mais leur action est souvent suspensive. Les anti-TNF α sont utilisés de façon prolongée ou dans l'attente de l'efficacité d'un autre immunosuppresseur, une fois l'inflammation oculaire contrôlée [43].

■ Conclusion

Le choix thérapeutique dans la prise en charge du psoriasis doit être le résultat d'un échange éclairé entre le médecin et le malade. La décision s'appuie sur une discussion prenant en compte les attentes du médecin et du patient en

fonction de critères subjectifs (qualité de vie...) et objectifs (PASI, BSA, PGA...). Seul le partage d'un même objectif sera le garant d'une observance et d'un résultat satisfaisants pour tous. Aujourd'hui, au début 2018, l'arsenal thérapeutique permet une réelle individualisation des prescriptions. Les données des registres, rassurantes pour la plupart, permettent d'asseoir les arguments de décision. Cette prise en compte des comorbidités est l'occasion de travailler en équipe multidisciplinaire pour les prises en charge complexes, dans une démarche dynamique et volontaire.

Tous les ans, de nouvelles comorbidités, ressortent comme possiblement associées au psoriasis. À l'heure de la mise sous presse, cet article est probablement déjà incomplet mais il met en avant le fait que la personnalisation du traitement du psoriasis est aujourd'hui possible et qu'elle fait du dermatologue un coordonnateur d'un parcours de soins de santé chronique, au centre d'une médecine personnalisée. La personnalisation du traitement des patients porteurs d'un psoriasis est aujourd'hui indispensable.

BIBLIOGRAPHIE

- VILLANI AP, ROUZAUD M, SEVRAIN M *et al.* Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:242-248.
- GLADMAN DD, CHANDRAN V. Review of clinical registries of psoriatic arthritis: Lessons learned : Value for the future? *Curr Rheumatol Rep*, 2011;13:346-352.
- GOSSEC L, COATES LC, DE WIT M *et al.* Management of psoriatic arthritis in 2016: a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. *Nat Rev Rheumatol*, 2016;12:743-750.
- MILLER IM, ELLERVIK C, YAZDANYAR S *et al.* Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:1014-1024.
- GNOSSIKE P, SIGAL ML, BEAUCHET A *et al.* (2013, December). Obésité et psoriasis en France. In: *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 140, No. 12S1, pp. 372-373).
- CHEN YJ, WU CY, SHEN JL *et al.* Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol*, 2008;144:1571-1575.
- JENSEN P, CHRISTENSEN R, ZACHARIAE C *et al.* Long-term effects of weight reduction on the severity of psoriasis in a cohort derived from a randomized trial: a prospective observational follow-up study. *Am J Clin Nutr*, 2016;104:259-265.
- MAHÉ E, REGUIAI Z, BARTHELEMY H *et al.* Evaluation of risk factors for body weight increment in psoriatic patients on infliximab: a multicentre, cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:151-159.
- JENSEN P, SKOV L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*, 2017 Feb 23. doi: 10.1159/000455840
- CHI CC, WANG J, CHEN YF *et al.* Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *Dermatol Sci*, 2015;78:232-238.
- NAST A, GISONDI P *et al.* European-S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:2277-2294.
- SAOUGOU I, PAPAGORAS C, MARKATSELI TE *et al.* A case report of a psoriatic arthritis patient on hemodialysis treated with tumor necrosis factor blockin-gagent and a literature review. *Clin Rheumatol*, 2010;29:1455-1459.
- VAN DER VOORT EA, KOEHLER EM, NIJSTEM T *et al.* Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol*, 2016;96:213-217.
- FINET A, VIGUIER M, CHAZOULLÈRES O *et al.* Liver test abnormalities in patients admitted for severe psoriasis: prevalence and associated risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1742-1748.
- JENSEN P, EGEBERG A, GISLASON A *et al.* Increased Risk of Autoimmune Hepatitis in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1515-1517.
- SCHIANO TD, KUAN SF, HANAUER SB *et al.* Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2000;95:3150-3156.

I Revues générales

17. LAHARIE D, ZERBIB F, ADHOUTE X *et al.* Diagnosis of liver fibrosis by transient elastography (FibroScan) and non-invasive methods in Crohn's disease patients treated with methotrexate. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006;23:1621-1628.
18. TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM *et al.* Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:393-403.
19. DAVE J, AHLMAN MA, LOCKSHIN BN *et al.* Vascular inflammation in psoriasis localizes to the arterial wall using a novel imaging technique. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:1137-1138.
20. HJULER KF, BÖTTCHER M, VESTERGAARD C *et al.* Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 2016;152:1114-1121.
21. AHLEHOFF O, SKOV L, GISLASON G *et al.* Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1128-1134.
22. VAN DE KERKHOF PC, GRIFFITHS CE, REICH K *et al.* Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II et III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *JAAD*, 2016;75:83-98.e4
23. GORDON KB, COLOMBEL JF, HARDIN DS. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*, 2016 Nov 24;375:2102.
24. PAPP K, GOTTLIEB AB, NALDI L *et al.* Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*, 2015;14:706-714.
25. PAUL C, CATHER J, GOODERHAM M *et al.* Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*, 2015;173:1387-1399.
26. TUBACH F, SALMON D, RAVAUD P *et al.* Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapy s registry. *Arthritis Rheum*, 2009;60:1884-1894.
27. MENON K, VAN VOORHEES AS, BEBO BF *et al.* Psoriasis in patient with HIV infection: from the medical board of the national psoriasis foundation. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:291-299.
28. ASGARI M, RAY GT, GEIER JL *et al.* Malignancy rates of a large cohort of patients with systematically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:632-638.
29. BRAUCHLI YB, JICK SS, MIRET M *et al.* Psoriasis and risk of incident cancer. An inception cohort study with a nested case control analysis. *J Invest Dermatol*, 2009;129:2604-2612.
30. ZALLI A, JOVANOVA O, HOOGENDIJK WJ *et al.* Low-grade inflammation predicts persistence of depressive symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016;233:1669-1678.
31. DAHL J, ORNSTAD H, AASS HC *et al.* The plasma levels of various cytokines are increased during ongoing depression and are reduced to normal levels after recovery. *Psychoneuroendocrinology*, 2014;45:77-86.
32. LAMB RC, MATCHAM F, TURNER MA *et al.* Screening for anxiety and depression in people with psoriasis: a cross-sectional study in a tertiary referral setting. *Br J Dermatol*, 2017;176:1028-1034.
33. DOWLATSHAHI EA, WAKKEE M, ARENDS LR *et al.* The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1542-1551.
34. KIMBALL AB, GLADMAN D, GELFAND JM *et al.* National psoriasis foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:1031-1042.
35. RAISON C, RUTHERFORD RE, WOOLWINE BJ *et al.* A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry*, 2013;70:31-41.
36. FLEMING P, ROUBILLE C, RICHER V *et al.* Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1063-1070.
37. MAKREDES M, ROBINSON D, BALA M *et al.* The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:405-410.
38. AUGUSTIN M, REICH K, GLAESKE G *et al.* Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*, 2010;90:147-151.
39. GULLIVER W. Long term prognosis in patient with psoriasis. *Br J Dermatol*, 2008;159 Suppl 2:2-9.
40. LEE SY, JAMAL MM, NGUYEN ET *et al.* Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016;28:210-216.
41. BHATIA BK, MILLSOP JW, DEBBANEH M *et al.* Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a glutenfree diet. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:350-358.
42. GELFAND JM, KIMBALL AB, MOSTOW EN *et al.* Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization in patients with psoriasis treated with etanercept: continues versus interrupted treatment. *Value Health*, 2008; 11:400-407.
43. FEURER E, BIELEFELD B, SAADOUN D *et al.* Uvéïtes et biothérapies. *La Revue de Médecine Interne*, 2015;36:107-116.

L'auteur a déclaré les conflits d'intérêts suivants : AbbVie, Celgène, Janssen, Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer.

I Revues générales

Retentissement psychique de la dermatite atopique

RÉSUMÉ : La dermatite atopique (DA), par les lésions cutanées visibles, le prurit mais aussi la douleur, entraîne une souffrance physique mais également psychique. Le retentissement psychique n'est pas nécessairement lié à l'étendue et à la sévérité des lésions.

Le rôle du stress dans les poussées de DA est mis en évidence depuis de nombreuses années et souvent décrit par les patients eux-mêmes. Le stress va activer le système neuro-endocrino-immuno-cutané et engendrer une inflammation neurogène au niveau cutané. Un cercle vicieux stress-DA-stress s'installe et augmente le risque d'anxiété, de dépression ou de risque suicidaire.

Une prise en charge spécifique, adaptée à chaque individu, peut être nécessaire, soit par l'utilisation de psychotropes, soit par des thérapies cognitivo-comportementales afin de permettre au patient de gérer son stress.



F. HUËT^{1,2}, L. MISERY^{1,2}

¹ Service de Dermatologie, CHRU, BREST.

² Laboratoire Interactions Epithéliums Neurons, LIEN, Université de BREST.

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique avec un fort retentissement physique, social mais également psychique. La DA résulte de mécanismes multifactoriels complexes impliquant des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux [1]. Ces dernières années, les avancées sur la DA connaissent un véritable "boom". Les anomalies de la barrière cutanée sont mieux définies, que ce soit sur le plan lipidique ou protéique, en particulier le rôle de la filaggrine dont le gène est muté chez certains patients. L'aspect immunologique est mieux compris, en particulier l'importance de la voie Th2.

Malgré ces nouvelles avancées, la physiopathologie de la DA reste complexe et de nombreux travaux en cours vont permettre d'approfondir nos connaissances. Ces nouveaux éléments attestent des différents types d'anomalies dans la DA, anomalies plus ou moins prépondérantes chez chaque patient. En parallèle, le rôle et l'impact du stress dans la DA entraînent le patient dans un cercle

vicieux. Le stress provoque ou aggrave la DA qui, elle-même, est un stress pour le patient. Le retentissement psychique et le vécu de la maladie impactent la vie du patient et le dermatologue devrait occuper une place majeure dans l'accompagnement des patients, la détection de leur stress et leur souffrance psychique [2].

Relation entre peau et stress : le système neuro-endocrino-immuno-cutané

Chaque individu est confronté quotidiennement à de multiples stress, qu'ils soient aigus ou chroniques, physiques ou psychiques. Pour lutter contre le stress auquel est soumis notre organisme, de nombreux phénomènes d'adaptation se mettent en place. La peau, visible à nos propres yeux et à ceux de gens qui nous entourent, traduit cette adaptation comme le montrent plusieurs adages : "être rouge de honte", "être jaune de jalousie", "être vert de rage" ou "être mal dans sa peau".

I Revues générales

Le stress active le système endocrinien et le système nerveux pour permettre à l'organisme de s'adapter. L'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux sympathique sont activés [3]. L'hypothalamus sécrète de la CRH (*Corticotropin-releasing hormone*) qui active l'antéhypophyse et libère à son tour de l'ACTH (*Adrenocorticotrophic hormone*) qui, à son tour, entraîne le relargage de glucocorticoïdes par la corticosurrénale. Dans le même temps, le système nerveux sympathique entraîne la production de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) par la médullo-surrénale.

De manière assez récente, l'équivalent d'un axe hypothalamo-hypophysaire intracutané a été décrit et s'organise de manière similaire à l'axe central [4]. En réponse au stress, les fibres nerveuses cutanées périphériques relarguent de nombreux neuromédiateurs comme la *substance P* (SP) ou la *calcitonin gene-related peptide* (CGRP), leur croissance étant augmentée par des facteurs tels que la *nerve growth factor* (NGF). Ces neuropeptides créent une inflammation neurogène, en particulier *via* le mastocyte, qui se traduit par une perméabilité vasculaire et une activation des cellules immunitaires qui amplifient l'inflammation. Cette inflammation neurogène provoque un état pro-inflammatoire dans la peau saine ou malade, en particulier dans les dermatoses inflammatoires comme la DA [5].

Les fibres nerveuses cutanées ont un rôle afférent en transmettant les informations au système nerveux central mais également un rôle efférent en relargant des neuropeptides. Elles agissent activement dans le système neuro-endocrino-immuno-cutané [5]. La peau est donc particulièrement sensible au stress. Les voies du stress ont des conséquences importantes sur l'homéostasie de la peau, en particulier les fonctions immunes, la barrière cutanée, la cicatrisation ou la susceptibilité aux infections. Sur le plan immunitaire, le stress aigu

et le stress chronique agissent différemment. Le stress aigu, *via* les glucocorticoïdes et les catécholamines, va booster le système immunitaire et orienter vers une réponse Th1. À l'opposé, le stress chronique entraîne un *switch* de la voie Th1 vers la voie Th2 [6]. L'inflammation périphérique a des effets "*feedback*" sur le cerveau. *Via* les cytokines, l'inflammation et les cellules immunitaires retiennent sur le psychisme, comme par exemple l'interféron α sur la dépression.

Tous ces éléments permettent de mieux comprendre le lien entre stress-dermatose inflammatoire-retentissement psychique et s'appliquent particulièrement à la DA.

■ Stress et DA

Un stress physique ou psychologique est souvent incriminé par les patients dans les poussées de DA. Lors du tremblement de terre à Hanshin au Japon en 1995, la détresse subjective des patients atteints de DA (1 457 patients inclus) était le premier facteur responsable d'exacerbation des signes cutanés [7]. Une étude prospective menée sur 80 enfants, non pas dans la DA mais dans l'asthme dont les mécanismes physiopathologiques sont proches, a étudié l'effet des événements de vie stressants sur les crises d'asthme [8]. Les événements de vie négatifs, sans contexte de stress chronique, augmentaient significativement le risque de crises d'asthme. Cependant, ces crises ne survenaient pas dans les 2 premières semaines suivant le stress, mais dans les 4 semaines suivantes.

En cas de stress chronique, le stress aigu provoquait une exacerbation de l'asthme dans les 15 premiers jours. En 2001, dans une étude menée sur 240 personnes âgées de 2 à 67 ans souffrant d'une DA, le stress était le principal facteur déclenchant dans environ 6 % des cas et était un facteur aggravant dans 45 % des cas [9]. Les résultats d'une cohorte coréenne portant sur 2 504 nouveau-nés suggèrent

que la détresse maternelle prénatale, évaluée par des questionnaires mesurant la dépression et l'anxiété, était associée à un risque plus élevé de DA chez les descendants (facteur 1,3 en cas de dépression et 1,41 en cas d'anxiété). En outre, les scores plus élevés de détresse maternelle ont directement augmenté la probabilité prédite de développement d'une DA [10]. Les auteurs expliquent ces résultats par une exposition chronique des fœtus aux corticoïdes et au stress oxydatif.

Le stress est un facteur démontré des poussées de DA comme les infections, les irritants ou l'exposition aux allergènes. La susceptibilité de chaque individu au stress est variable et impossible à prévoir. Peu d'études se sont intéressées aux différences de l'impact du stress dans la DA intrinsèque *versus* extrinsèque. Une corrélation a été mise en évidence entre taux d'IgE et anxiété. De manière intéressante, une étude sur la DA intrinsèque retrouve un niveau d'anxiété significativement plus élevé chez les patients que chez les sujets sains [11]. Il a été suggéré que le polymorphisme génique des récepteurs β 2-adrénergiques peut conduire à une sensibilité augmentée au stress dans les DA intrinsèques [12].

■ Retentissement psychique de la DA

La DA, par son atteinte cutanée et le prurit associé, altère la qualité de vie et peut induire des troubles psychiques, voire psychiatriques, chez le patient mais aussi son entourage. Une peau abîmée, en particulier au niveau du visage ou des mains, peut entraîner une stigmatisation, un rejet social, une anxiété ou une dépression. En outre, la DA s'accompagne d'un prurit (les patients se grattent en moyenne 2 h par jour) et de douleurs (chez 47 % des patients) [13]. Les conséquences sur la vie affective, relationnelle, sexuelle, professionnelle ou encore le sommeil sont importantes sans pour autant être toujours intégrées dans la prise en charge thérapeutique.

Plusieurs études illustrent les troubles psychiatriques engendrés par la DA, en particulier la dépression, l'anxiété et le plus haut risque de suicide [14,15], mais il est important d'insister sur le fait que la dépression et l'augmentation du risque de suicide ne sont pas corrélées à la gravité de la maladie [16]. De même, une étude de 2010 ne retrouve pas de corrélation entre la sévérité des manifestations psychologiques du stress et l'étendue de l'atteinte cutanée (*Eczema Area Score*) ou la sévérité de la maladie (*Severity Index Score*). Pourtant, chacun de ces paramètres est corrélé avec la qualité de vie [17].

Il n'y a pas d'association documentée entre la DA et un profil de personnalité. Quelques études récentes ont essayé de dégager un profil particulier des patients atteints de DA mais les résultats sont contradictoires [18, 19].

La famille est aussi impactée, avec un niveau de stress plus important chez les mères d'enfant atteint de DA, plus particulièrement les mères célibataires [20].

Nous avons vu que le stress peut favoriser la survenue de la DA, et la DA peut être vécue comme un stress, engendrant un cercle vicieux. Prendre en charge les symptômes de la DA diminue le retentissement psychique et permet une "normalisation de son apparence physique" par rapport aux standards de la société.

Les symptômes psychiatriques au cours de la DA doivent être pris en charge en tant qu'entité propre et ne pas être simplement associés à la prise en charge dermatologique. Ainsi, il est primordial pour les dermatologues d'apprendre à aller au-delà de l'étiquetage de diagnostic et d'essayer d'évaluer la nature de la souffrance dans chaque cas. Même chez les patients présentant une forme légère de DA, le fardeau psycho-social de la maladie peut être lourd [21]. Le diagnostic d'une composante psychiatrique sous-jacente chez un patient implique plusieurs facteurs. Tout d'abord, le méde-

cin doit établir une bonne relation avec le patient. Dans le même temps, il devra évaluer le patient dans sa globalité avec les facteurs de stress physiques et psychosociaux susceptibles d'influer sur son bien-être global. Il devra également évaluer les composantes affectives qui influencent la capacité de fonctionnement du patient. Divers tests psychosociaux ont été décrits pour évaluer au minimum la qualité de vie (par exemple DLQI) [22].

Prise en charge du retentissement psychique de la DA

Le retentissement psychique de la DA sur le patient est souvent sous-évalué par le médecin. Cette approche nécessite un temps d'écoute et doit se faire dans une relation de confiance pour permettre l'adhésion au traitement [23]. Le patient a besoin de se sentir écouté et d'être intégré dans la décision thérapeutique. L'éducation thérapeutique est un des moyens d'apporter cette aide aux patients et à leur famille [24].

Ce temps de consultation fournit des indicateurs du retentissement psycholo-

POINTS FORTS

- Le stress entraîne une activation du système neuro-endocrin-immuno-cutané avec la production de catécholamines et de glucocorticoïdes. En réponse, les fibres nerveuses cutanées relarguent des neuropeptides créant une inflammation neurogène cutanée.
- Le stress est l'un des facteurs aggravants de la dermatite atopique (et même parfois déclencheur de poussées), avec de grandes variations interindividuelles.
- Le retentissement psychique de la DA n'est pas corrélé avec la sévérité de la maladie telle qu'un médecin pourrait l'évaluer.
- La prise en charge de la DA nécessite une prise en charge des symptômes psychiques (dépression, anxiété, risque suicidaire, trouble du sommeil...) de manière indépendante du traitement des symptômes dermatologiques.

gique et détermine, s'il existe, un besoin de consultation psychiatrique et l'utilisation de psychotropes. L'utilisation d'anxiolytiques dans un temps limité peut aider le patient. Les antidépresseurs vont agir sur la dépression mais peuvent également diminuer le prurit des patients. Les psychothérapies ont une place dans la prise en charge de certains patients avec des effets bénéfiques sur le prurit et le psychisme. Les thérapies cognitivo-comportementales (relaxation, *biofeedback*) ou d'inspiration psychanalytique ou l'hypnose peuvent aider le patient à mieux s'adapter à son stress.

Chez l'enfant, ces thérapies ont moins leur place. Ainsi, une revue *Cochrane* 2014 conclut à un manque relatif d'essais rigoureusement conçus et fournit des preuves limitées de l'efficacité des interventions éducatives et psychologiques pour aider à gérer l'état d'eczéma atopique chez les enfants [25].

La prise en charge de la DA nécessite une vision holistique de la pathologie avec une attention particulière sur le retentissement psychique qui doit être pris en charge à part entière. Cette prise en charge demeure complexe, les

I Revues générales

symptômes restant cachés par certains patients. Le temps d'écoute et la relation de confiance sont en première ligne pour aider nos patients et leur proposer le traitement adapté. L'utilisation de traitements efficaces, bien tolérés et peu contraignants est bien entendu déterminante pour casser le cercle vicieux que nous évoquons dans cet article.

BIBLIOGRAPHIE

- WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl*, 2016;387:1109-1122.
- MISERY L. Atopic dermatitis and psychological factors. *Ann Dermatol Venereol*, 2005;132:1S112-115.
- ELENKOV IJ, CHROUSOS GP. Stress system--organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation*, 2006;13:257-267.
- ARCK PC, SLOMINSKI A, THEOHARIDES TC *et al.* Neuroimmunology of stress : skin takes center stage. *J Invest Dermatol*, 2006;126:1697-1704.
- MISERY L. Atopic dermatitis and the nervous system. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011;41:259-266.
- ELENKOV IJ, CHROUSOS GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab*, 1999;10:359-368.
- KODAMA A, HORIKAWA T, SUZUKI T *et al.* Effect of stress on atopic dermatitis: investigation in patients after the great hanshin earthquake. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:173-176.
- SANDBERG S, PATON JY, AHOLA S *et al.* The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet Lond Engl*, 2000;356:982-987.
- BENEA V, MURESIAN D, MANOLACHE L *et al.* Stress and Atopic Dermatitis. *Dermatol Psychosom Dermatol Psychosom*, 2001;2:205-207.
- CHANG HY, SUH DI, YANG S-I *et al.* Prenatal maternal distress affects atopic dermatitis in offspring mediated by oxidative stress. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:468-475.e5.
- YAMAGUCHI H, HATA M, TOSHIHARU F *et al.* Psychological aspects of patients with intrinsic atopic dermatitis. *Eur J Dermatol EJD*, 2014;24:253-254.
- ROGUEDAS A-M, AUDREZET M-P, SCOTET V *et al.* Intrinsic atopic dermatitis is associated with a beta-2 adrenergic receptor polymorphism. *Acta Derm Venereol*, 2006;86:447-448.
- MISERY L, SAINT AROMAN M, ZKIK A *et al.* Chronic Pain in Patients with Skin Disorders. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:986-988.
- ECKERT L, GUPTA S, AMAND C *et al.* Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol*, 2017;77:274-279.e3.
- DIERIS-HIRCHE J, GIELER U, KUPFER JP *et al.* Suicidal ideation, anxiety and depression in adult patients with atopic dermatitis. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*, 2009;60:641-646.
- GUPTA MA, GUPTA AK. Psychiatric and psychological co-morbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 2003;4:833-842.
- OH SH, BAE BG, PARK CO *et al.* Association of stress with symptoms of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2010;90:582-588.
- LOPES C, PINTO L, LEITE C *et al.* Personality Traits May Influence the Severity of Atopic Dermatitis in Adult Patients: A Pilot Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016;26:198-199.
- SCHUT C, BOSBACH S, GIELER U *et al.* Personality traits, depression and itch in patients with atopic dermatitis in an experimental setting: a regression analysis. *Acta Derm Venereol*, 2014;94:20-25.
- GIELER U, SCHOOF S, GIELER T *et al.* Atopic Eczema and Stress among Single Parents and Families: An Empirical Study of 96 Mothers. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:42-46.
- ELLIS CN, MANCINI AJ, PALLER AS *et al.* Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Semin Cutan Med Surg*, 2012;31:S18-S22.
- SENRA MS, WOLLENBERG A. Psychodermatological aspects of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2014;170 Suppl 1:38-43.
- MISERY L. The role of dermatologist in adherence to treatment. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139 Suppl 1:S18-S21.
- BARBAROT S, STALDER JF. Therapeutic patient education in atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2014;170 Suppl 1:44-48.
- ERSSER SJ, COWDELL F, LATTER S *et al.* Psychological and educational interventions for atopic eczema in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014;1:CD004054.

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

Revue générale

L'échographie ganglionnaire en onco-dermatologie

RÉSUMÉ: La plupart des cancers cutanés ont un mode de dissémination lymphophile exclusif ou accessoire. La recherche précoce d'un envahissement ganglionnaire est un des enjeux de leur prise en charge et l'échographie y occupe une place de choix. Mais sa sémiologie est mal connue des prescripteurs, source de confusions fréquentes.

Nous verrons l'architecture ganglionnaire physiologique, les variations anatomiques et les signes d'envahissement en fonction des types tumoraux.



J.-Ph. ARNAULD
Service de Dermatologie,
CHU d'AMIENS.

Les ganglions sont des organes lymphoïdes périphériques qui sont le siège préférentiel d'envahissement des cancers cutanés lymphophiles (mélanome, carcinome épidermoïde [CE], carcinome de Merkel, carcinomes annexiels, maladie de Kaposi et lymphomes cutanés). La recherche d'un envahissement, surtout précoce, est l'un des enjeux de leur prise en charge.

L'échographie est un moyen simple et rapide de surveillance et de diagnostic des organes lymphoïdes superficiels. Rappelons ses spécificités :

- non invasive ;
- faible coût ;
- opérateur-dépendante (entraîné et habitué à la surveillance ganglionnaire) ;
- limites physiques des ultrasons : n'explore avec une résolution suffisante que les structures superficielles ;
- impossibilité de visualiser les structures derrière une cavité aérique (trachée pour les ganglions rétropharyngés ou tube digestif pour les ganglions iliaques, par exemple) ou une structure osseuse.

Échostructure du ganglion physiologique

Un ganglion est de forme oblongue, constitué d'une corticale et d'une médul-

laire. À l'état physiologique, la différence entre la corticale et la médullaire est bien visible en échographie : on dit qu'il est "différencié".

Un ganglion est vascularisé par le hile. Les vaisseaux traversent la médullaire et vascularisent la corticale de façon centrifuge (*fig. 1*).

Les aires ganglionnaires superficielles cervicales, axillaires et inguinales sont explorées en échographie, mais pas les aires iliaques ni lombo-aortiques, ni médiastinales, trop profondément enfouies et masquées par le tube digestif ou le sternum.

En région cervicale, les mêmes zones (de I à VI) sont utilisées cliniquement par les chirurgiens, les cliniciens et les radiologues (scanner, échographie et IRM), les repères anatomiques étant bien définis (*fig. 2*) [1].

Au sein d'un même individu, les ganglions sont répartis de manière symétrique, ce qui permet un contrôle contrôlatéral en cas de doute.

Les ganglions ont un aspect différent selon leur localisation anatomique (*fig. 3*). En revanche l'aspect, le nombre et la taille des ganglions sont différents d'un individu à l'autre.

Revue générale

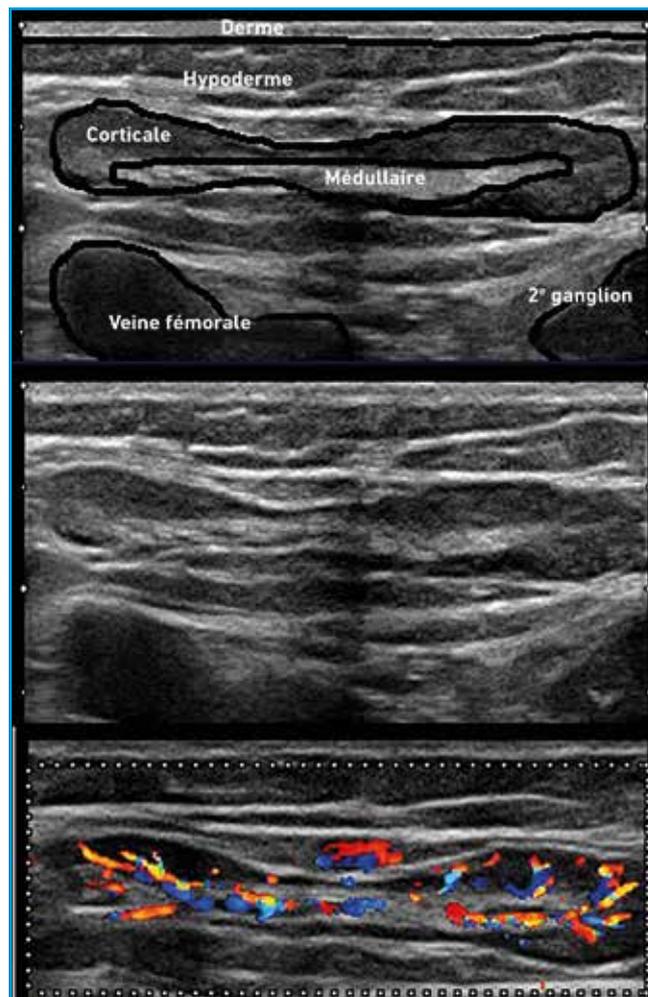


Fig. 1 : Ganglion du Scarpa physiologique. La corticale, hypoéchogène, est bien différente de la médullaire, hyperéchogène. La vascularisation se fait par le hile et parcourt la médullaire pour irriguer le cortex.

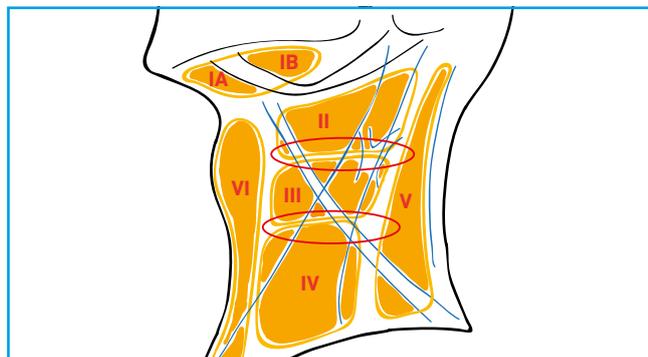


Fig. 2 : Aires ganglionnaires cervicales. IA et IB : sous-mandibulaire médian et latéral ; II, III et IV se situent le long de l'axe jugulo-carotidien, la bifurcation carotidienne marque la limite entre II et III, l'intersection du muscle omohyoïdien avec l'axe jugulo-carotidien marque la limite entre III et IV ; V est derrière le muscle sterno-cléido-mastoïdien sur toute sa hauteur ; VI se situe en cervical antérieur, au-dessus et au-dessous de la thyroïde.

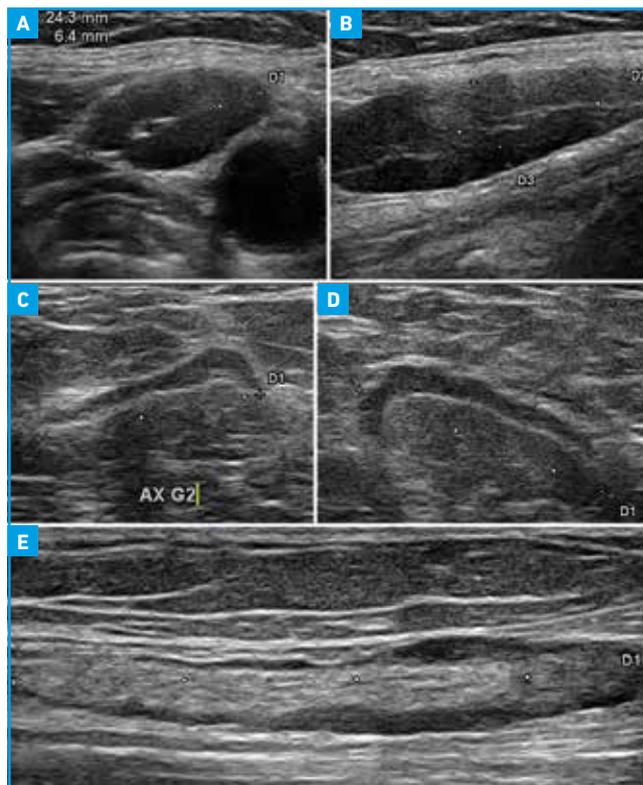


Fig. 3 : Variations physiologiques des ganglions. Cervical : corticale prédominante et médullaire minime (A et B). Axillaire : la corticale n'est pas circconférentielle (C et D). Inguinal : corticale mince et circconférentielle. Les ganglions, souvent plats et allongés au Scarpa, atteignent parfois 5 cm de grand axe (E).

Adénopathie inflammatoire

Une adénopathie inflammatoire (**fig. 4**), réactionnelle à un foyer infectieux par exemple, est douloureuse. Échographiquement, le ganglion reste bien différencié, mais la corticale est épaissie et hypervascularisée en “branche d'arbre mort”. Cet aspect caractéristique ne peut être confondu avec un envahissement tumoral.

Échostructure tumorale

Traditionnellement, les critères permettant de différencier un ganglion normal d'une adénopathie envahie par une tumeur sont présentés aux non-échographistes sous cette forme :

- augmentation de la taille ;
- limites floues ;
- forme globuleuse ;
- disparition du hile ;
- globalement hypoéchogène ;
- vascularisation devenant périphérique.

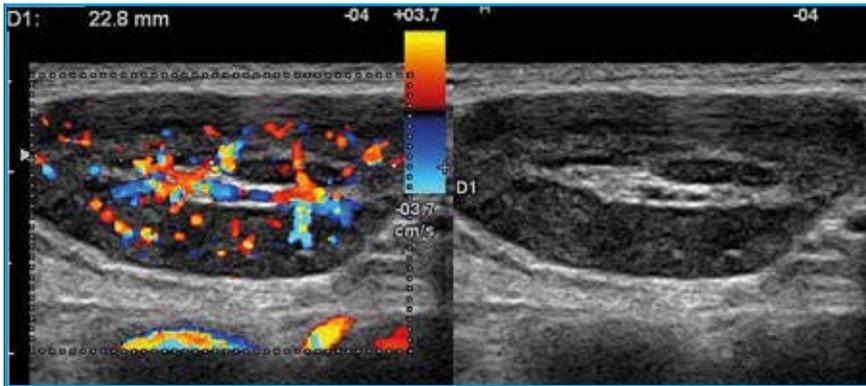


Fig. 4 : Adénopathie inflammatoire réactionnelle inguinale. Le ganglion reste différencié, mais la corticale est épaissie et hypervascularisée en "branche d'arbre mort".

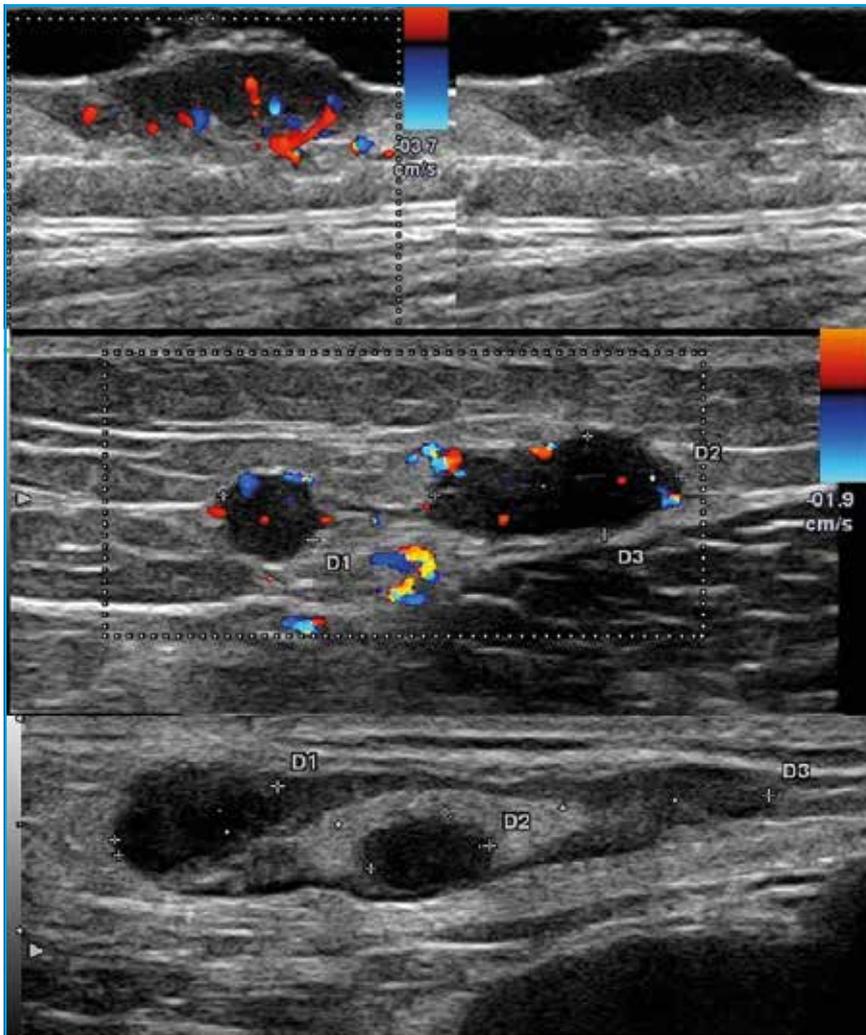


Fig. 5 : Écho-architecture du mélanome: le mélanome a une échostructure hypoéchogène, superposable dans le primitif (en haut, mélanome nodulaire, Breslow 4 mm), sur les métastases en transit (au milieu), et les métastases intra-ganglionnaires (en bas, 2 métastases corticales au sein d'un ganglion de Scarpa).

Ces critères sont exacts mais ne reflètent que les derniers stades d'envahissement ganglionnaire par une tumeur, là où l'examen clinique alerte déjà aussi bien le clinicien que le patient. L'enjeu de la détection précoce infraclinique d'un envahissement ganglionnaire requiert d'autres notions qui sont expliquées ci-dessous.

1. L'écho-architecture est le reflet de l'architecture histologique

Les ultrasons, lorsqu'ils atteignent une structure, peuvent être atténués en la traversant, réfléchis vers la sonde ou diffractés dans d'autres directions. Plus ils reviennent à la sonde, plus la structure sera interprétée comme échogène. Les structures planes ou les limites entre deux milieux (liquide/solide ou travées fibreuses au sein d'un parenchyme, par exemple) sont ainsi particulièrement bien visibles en échographie.

>>> Écho-architecture du mélanome

Histologiquement, **un mélanome (fig. 5)** se caractérise le plus souvent par des nappes cellulaires monomorphes sans architecture propre. La traduction échographique est une masse tissulaire hypoéchogène. Les ultrasons envoyés par la sonde ne rencontrant aucune structure particulière au sein de la tumeur ne sont pas renvoyés dans une direction particulière. Peu reviennent à la sonde qui traduit la zone en "hypoéchogène". L'aspect histologique est superposable dans le primitif et dans les localisations secondaires. Il en va de même pour l'aspect échographique.

>>> Écho-architecture du carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde (CE) invasif (fig. 6) est composé de lobules ou de travées tumorales plus ou moins anastomosées, avec une stroma-réaction plus marquée que dans les mélanomes (vaisseaux et fibres collagènes). Davantage d'ultrasons sont renvoyés à la sonde, qui

Revue générale

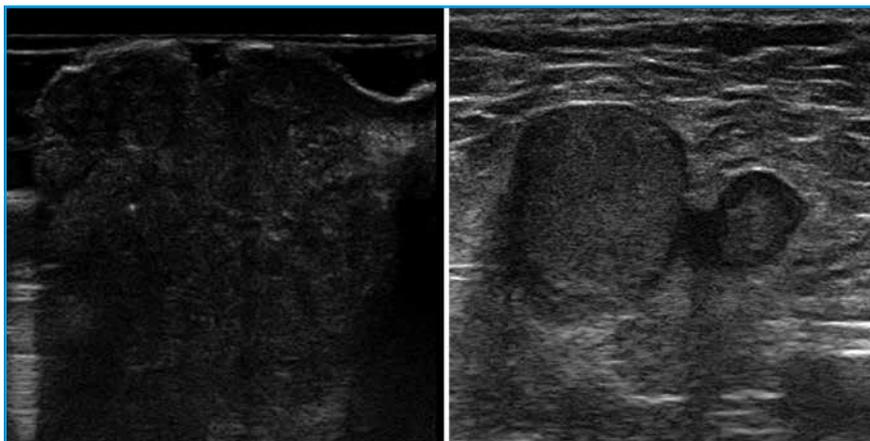


Fig. 6 : Écho-architecture "granitée" du CE. À gauche : primitif de l'hélix. À droite : adénopathies inguinales envahies en totalité.

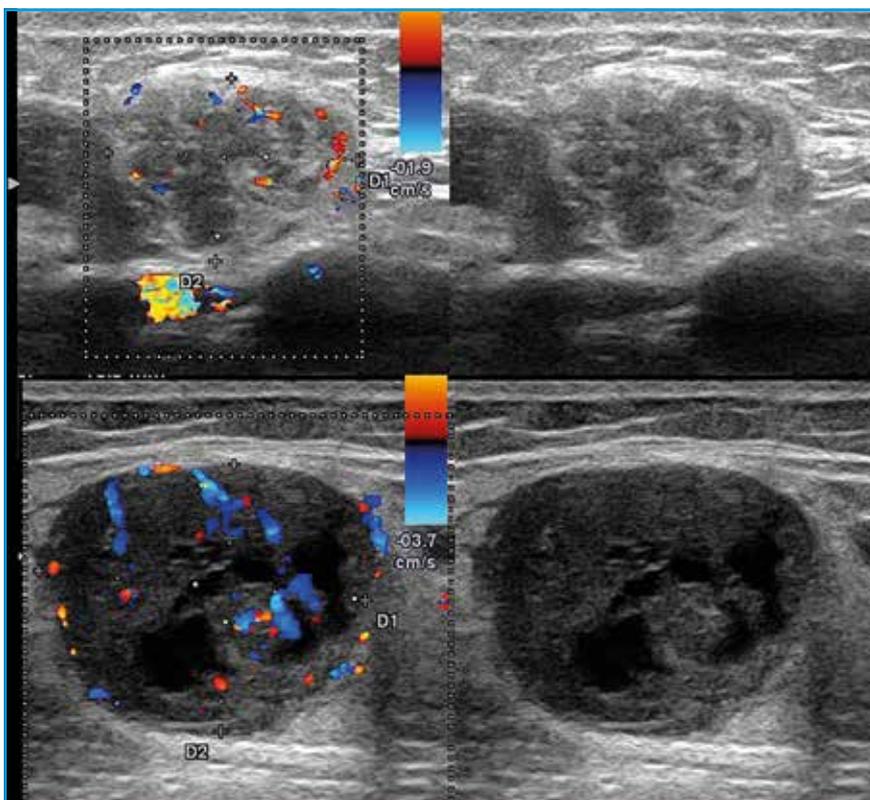


Fig. 7 : Deux exemples de présentations atypiques d'envahissement ganglionnaire par le mélanome. Dans les deux cas, c'est l'importance de la nécrose tumorale qui était responsable de l'échostructure hétérogène (à comparer avec l'aspect classique, fig. 6).

trouvent au sein de la tumeur des surfaces sur lesquelles se réfléchir. L'aspect sera plus échogène, généralement "granité". Chaque type tumoral aura un aspect échographique qui lui est propre.

Néanmoins, l'architecture du primitif ne sera pas toujours celle du contingent invasif ganglionnaire, qui peut être plus indifférencié. Ainsi, des variations de structure histologique

modifieront parfois profondément l'aspect, rendant le diagnostic d'adénopathie toujours aisé (par rapport à un ganglion inflammatoire) mais avec moins de certitude concernant l'étiologie (fig. 7). In fine, l'histologie reste le "gold standard".

2. Envahissement ganglionnaire tumoral

Les cancers lymphophiles envahissent les ganglions par étapes, initialement sous la forme d'un (ou de plusieurs) nodule(s) cortical(aux) envahissant progressivement le parenchyme. La taille du ganglion en elle-même n'est pas un critère prédictif d'envahissement, seule compte la modification de sa structure. Les étapes de l'envahissement sont globalement les mêmes pour tous les types de tumeurs solides (au contraire des hémopathies lymphoïdes qui en diffèrent complètement). Le cas du mélanome, le plus fréquent, est plus particulièrement développé ci-dessous.

>>> Mélanome

Une tumeur, initialement de petite taille, apparaît dans le cortex. Hypoéchogène, elle se confond avec la corticale, uniquement trahie par la néovascularisation (néoangiogenèse tumorale) concentrique ou juste périphérique. Avec le temps, la tumeur augmente de taille, refoulant la médullaire. La néovascularisation devient plus importante. Finalement, le ganglion est totalement envahi, globuleux, à vascularisation mixte (périphérique ou "encorbellement vasculaire") et intra-tumorale. Il n'y a plus ni corticale ni médullaire : l'adénopathie est "dédifférenciée" (fig. 8).

Les critères de Berlin [2-4] sont la traduction échographique de cette histoire naturelle. Quatre signes ont été décrits : – **signes précoces** : la **vascularisation périphérique** (correspondant à la néovascularisation tumorale) est le

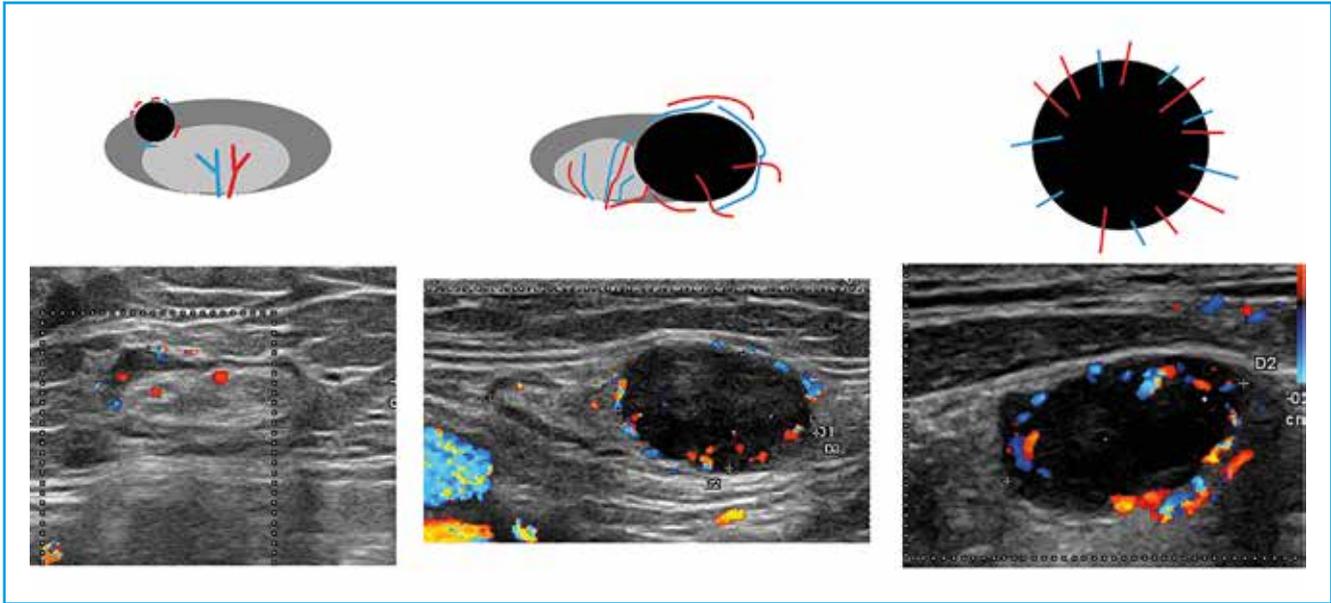


Fig. 8 : Envahissement ganglionnaire par le mélanome. **À gauche :** envahissement cortical débutant : renflement de la corticale et début de néovascularisation périphérique. **Au milieu :** augmentation de taille de la métastase refoulant la matrice sur le côté. **À droite :** l'adénopathie est globuleuse et totalement envahie par le mélanome. Les structures ne sont plus identifiables. On remarque une encochenne vasculaire net.

signe le plus précoce et le plus sensible (77 %). **L'îlot anéchogène** (petite métastase débutante) est très spécifique (97 %) mais plus difficile à identifier;

– **signes tardifs : perte de l'écho central** (disparition de la médullaire) et **forme globuleuse** ont une faible sensibilité et une valeur prédictive positive élevée.

L'indice de Sobialti est le rapport hauteur/largeur d'un ganglion. Supérieur à 2, il est en faveur d'un ganglion physiologique, de forme allongée. Proche de 1, il traduit une forme globuleuse (dernière étape de l'envahissement).

>>> Carcinome épidermoïde

Les étapes de l'envahissement ganglionnaire sont relativement superposables à celles du mélanome. Certains carcinomes épidermoïdes localement évolués s'accompagnent de volumineuses adénopathies de voisinage. Il ne s'agit pas toujours d'un envahissement ganglionnaire mais d'adénopathies réactionnelles. Seule l'échographie, à la différence du scanner ou du TEP-scanner, sera à même

d'affirmer la bénignité des adénopathies et d'éviter une chirurgie inutile.

L'immunodépression induit une augmentation de la fréquence et de l'agressivité des CE. En cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC) concomitante, la survie spécifique à 3 ans n'est que de 37 % après exérèse [5]. La difficulté est, dans ce cas, de distinguer un envahissement ganglionnaire métastatique précoce au sein des nombreuses adénopathies induites par la LLC. Les adénopathies de LLC sont caractérisées

par de vastes plages hypoéchogènes à vascularisation peignée en échographie. L'apparition d'un nodule à structure granitée est assez facilement visualisée en échographie aux stades précoces (**fig. 9**).

>>> Carcinome de Merkel et carcinomes annexiels

L'échostructure des carcinomes annexiels et du carcinome de Merkel est assez peu spécifique. On s'attachera surtout à essayer de visualiser des nodules envahissant le parenchyme ganglion-

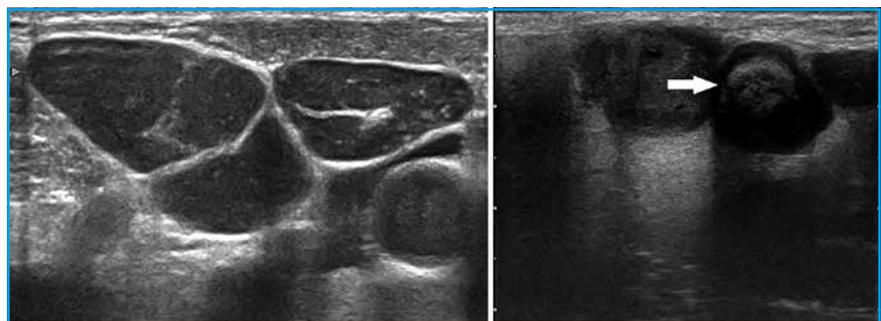


Fig. 9 : Double envahissement CE et LLC. **À gauche :** adénopathies de LLC, globuleuses, conservation du hile, corticale hypertrophiée. **À droite :** nodule échogène granité au sein de la corticale : métastase de CE dans une adénopathie de LLC.

I Revues générales

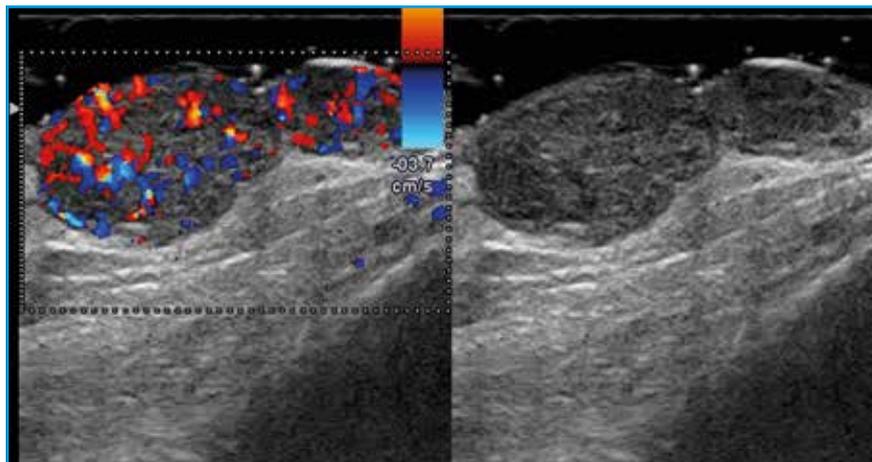


Fig. 10 : Carcinome de Merkel, nodules cutanés. Structure homogène échogène finement granitée. Remarquez l'hypervascularisation diffuse.

naire, hypervascularisés concernant le carcinome de Merkel (*fig. 10*).

Rôle de l'échographie dans la prise en charge des tumeurs cutanées

1. Cytoponction échoguidée

La technique de la cytoponction est simple. Une anesthésie locale n'est pas nécessaire pour les ponctions les plus superficielles. L'aiguille est amenée jusqu'à la zone à ponctionner, puis tournée sur elle-même pour faire monter les cellules par capillarité dans la lumière de l'aiguille. Le prélèvement peut être étalé directement sur lame ou conservé dans un milieu liquide. On recommande d'éviter la cytoponction en cas de proximité avec les gros vaisseaux ou tronc nerveux, ou en cas de traitement anticoagulant. Des cas de section du nerf accessoire ont été rapportés après cytoponction d'adénopathies cervicales (secteur V). En revanche, le risque de dissémination sur le trajet de l'aiguille est quasi nul.

2. Mélanome

Concernant les récurrences de mélanomes, 20 % sont locales, 50 % régionales ganglionnaires et 30 % à distance.

Des études bien menées ont démontré la meilleure sensibilité de l'échographie par rapport à l'examen clinique seul pour la détection des métastases ganglionnaires [6, 7]. Enfin, dans une grande méta-analyse, Xing *et al.* ont montré que l'échographie était plus sensible que le scanner ou le TEP-TDM au ¹⁸FDG pour la détection des métastases ganglionnaires du mélanome [8]. L'actualisation récente des consignes nationales de suivi des mélanomes fait la part belle à l'échographie [9].

3. Cytoponction et mélanome

Contrairement aux cancers du sein et de la thyroïde, la cytoponction échoguidée est peu utilisée dans la prise en charge initiale des mélanomes. Pourtant, les équipes entraînées sont capables de prédire l'envahissement du ganglion sentinelle dans 71 % des cas, permettant de réaliser d'emblée la reprise d'exérèse et le curage ganglionnaire [10]. Voit *et al.* identifient positivement des micro-métastases à partir de 0,2 mm de grand axe [11]. Notons néanmoins qu'identifier une minime vascularisation périphérique et/ou réussir une cytoponction sur des micro-métastases nécessite d'être entraîné. La positivité de la cytoponction est corrélée à la survie à 5 ans (95 % si négative, 59 % si positive) [11].

La biopsie à l'aiguille creuse permet de collecter une quantité plus importante de tissus ; elle aurait la même sensibilité que la cytoponction et ne présente pas de complication. La seule étude disponible ne permet pas de savoir si les envahissements très précoces peuvent être identifiés [12].

4. Carcinome épidermoïde

La cytoponction ganglionnaire des adénopathies envahies par le CE est rentable. Les cellules malpighiennes métastatiques sont aisément reconnaissables et différenciées des cellules lymphoïdes normales du ganglion.

La majorité des études concernent les CE ORL. L'échographie a la même spécificité que le scanner et l'IRM, mais une meilleure sensibilité pour la détection des envahissements ganglionnaires [13]. Concernant les CE cutanés, aucune recommandation de surveillance n'a été rédigée, les données étant manquantes. Néanmoins, des données récentes suggèrent que la surveillance échographique ganglionnaire des CE à haut risque améliorerait la survie des patients. Ruiz *et al.* ont rapporté que 46 % des CE à haut risque pris en charge dans leur institution ont été suivis régulièrement par imagerie. Les patients suivis par imagerie avaient une meilleure survie à 5 ans (78 %) que ceux qui ne l'avaient pas été (51 %). Il s'agit d'une étude rétrospective avec toutes les réserves habituelles, mais elle illustre la place de la surveillance ganglionnaire échographique [14].

5. Carcinome de Merkel

L'échographie est, là encore, très rentable dans le suivi de l'envahissement ganglionnaire, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'une tumeur lymphophile obligatoire. S'agissant d'une tumeur très métabolique, la sensibilité du TEP-scanner est très élevée (mais de coût/réalisation/disponibilité moins bons que l'échographie pour les ganglions superficiels).

Principaux écueils dans l'interprétation des comptes rendus échographiques

Certains échographistes désignent les ganglions par le terme d'“adénopathie” (qu'ils soient physiologiques ou anormaux) à la différence des cliniciens qui réservent cette appellation aux situations pathologiques, sources de confusion.

Les termes “structuré” ou “hile graisseux” sont parfois utilisés comme synonymes de “différencié”.

L'échographie est dynamique et opérateur-dépendante. Le corps du texte et les images sont au mieux un aide-mémoire pour l'échographiste qui a réalisé l'examen. On s'attardera surtout à la conclusion qui se prononce sur le caractère physiologique ou pathologique des structures examinées.

Échographie multimodale

En dehors du mode B (image 2D classique en échelle de gris) et du Doppler, des techniques supplémentaires permettent d'améliorer le rendement de l'échographie. Certaines sont validées, disponibles et faciles à mettre en œuvre. D'autres **déprécient les qualités intrinsèques de l'échographie** (non invasive, rapidité et faible coût).

>>> L'échographie haute définition est limitée, pour l'étude ganglionnaire, par la faible épaisseur des tissus qu'elle est en mesure d'explorer. Son utilisation est réservée à l'exploration des structures cutanées superficielles, en particulier le derme.

>>> L'élastographie étudie la rigidité des tissus. Elle est déterminée par la mesure de la déformabilité des tissus en pressant manuellement avec la sonde (technique logicielle) (**fig. 11**) ou au passage d'une onde envoyée par une sonde dédiée (technique mécanique et logicielle). L'élastographie améliore la sensibi-

POINTS FORTS

- Les cancers lymphophiles envahissent les ganglions par étapes, initialement sous la forme d'un (ou de plusieurs) nodule(s) cortical (aux) qui envahissent progressivement le parenchyme.
- L'échographie est le moyen le plus simple et le plus rentable, surtout couplée à la cytoponction échoguidée pour la surveillance des ganglions superficiels.
- Les critères habituellement présentés de disparition du hile, d'augmentation de taille et de structure globuleuse d'une adénopathie correspondent aux dernières étapes d'envahissement d'un ganglion. D'autres aspects rendent compte des phases d'envahissement plus précoces.
- La taille du ganglion en elle-même n'est pas un critère prédictif d'envahissement, seule compte la modification de sa structure.
- Concernant le mélanome, la sensibilité du suivi échographique ganglionnaire est supérieure à l'examen clinique seul. L'échographie couplée à la cytoponction est capable de prédire l'envahissement du ganglion sentinelle dans 71 % des cas, permettant de réaliser la reprise d'exérèse et le curage ganglionnaire d'emblée.

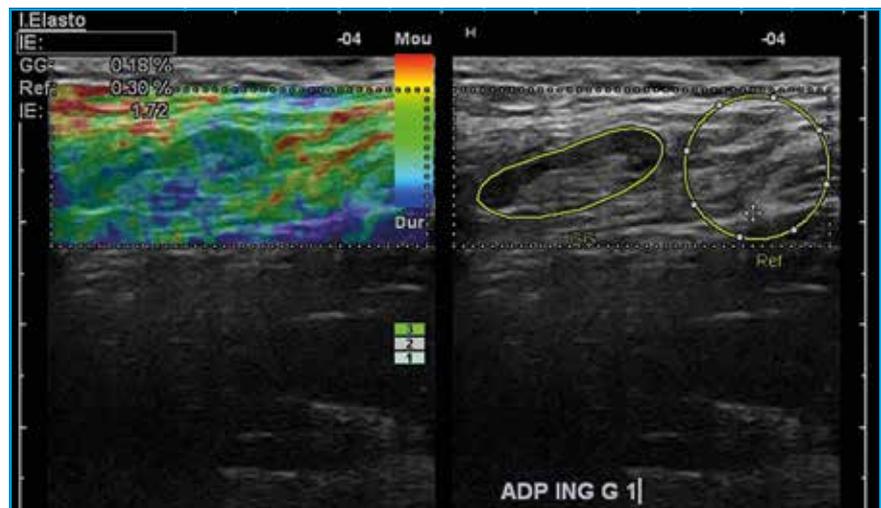


Fig. 11 : Élastographie. Les différences de rigidité des tissus sont matérialisées par une échelle de couleur.

lité de la détection de l'envahissement ganglionnaire par le mélanome [15].

>>> L'échographie de contraste utilise un produit de contraste fait de microbulles injecté par voie intraveineuse.

Cette technique invasive améliore la sensibilité de l'échographie pour la détection des micrométastases corticales [16].

L'échographie 3D temps réel [17] ou couplée à une autre modalité physique (telle

I Revues générales

que la scintigraphie [18] et l'optoacoustique [19]) permet elle aussi d'améliorer la précision diagnostique de l'envahissement ganglionnaire, mais elle n'a pour le moment qu'une diffusion confidentielle.

■ Conclusion

L'échographie ganglionnaire a toute sa place dans la surveillance des cancers cutanés lymphophiles, à condition d'en comprendre la sémiologie.

BIBLIOGRAPHIE

- SOM PM, CURTIN HD, MANCUSO AA. An imaging-based classification for the cervical nodes designed as an adjunct to recent clinically based nodal classifications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999;125:388-396.
- VOIT C, VAN AKKOOI ACJ, SCHÄFER-HESTERBERG G *et al.* Ultrasound morphology criteria predict metastatic disease of the sentinel nodes in patients with melanoma. *J Clin Oncol*, 2010;28:847-852.
- VOIT CA, VAN AKKOOI ACJ, SCHÄFER-HESTERBERG G *et al.* Rotterdam Criteria for sentinel node (SN) tumor burden and the accuracy of ultrasound (US)-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC): can US-guided FNAC replace SN staging in patients with melanoma? *J Clin Oncol*, 2009;27:4994-5000.
- VOIT CA, OUDE OPHUIS CMC, ULRICH J *et al.* Ultrasound of the sentinel node in melanoma patients: echo-free island is a discriminatory morphologic feature for node positivity. *Melanoma Res*, 2016;26:267-271.
- TOMASZEWSKI JM, GAVRIEL H, LINK E *et al.* Aggressive behavior of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with chronic lymphocytic leukemia. *The Laryngoscope*, 2014;124:2043-2048.
- VOIT C, MAYER T, KRON M *et al.* Efficacy of ultrasound B-scan compared with physical examination in follow-up of melanoma patients. *Cancer*, 2001;91:2409-2416.
- BAFOUNTA ML, BEAUCHET A, CHAGNON S *et al.* Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2004;5:673-680.
- XING Y, BRONSTEIN Y, ROSS MI *et al.* Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2011;103:129-142.
- GUILLOT B, DALAC S, DENIS M *et al.* Actualisation des recommandations de prise en charge du mélanome stade I à III. *Bull Cancer (Paris)*, 2016;103:743-752.
- AKKOOI ACJV, SIEGEL P, SCHOENGEN A *et al.* Long-term results of ultrasound (US)-guided fine needle aspiration cytology (FNAC) in conjunction with sentinel node biopsy (SNB) to support step-wise approach in melanoma. *J Clin Oncol* [Internet], 2015 [cité 1 janv 2017];33(suppl; abstr 9067). Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/152533-156>
- VOIT CA, GOOSKENS SLM, SIEGEL P *et al.* Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology as an addendum to sentinel lymph node biopsy can perfect the staging strategy in melanoma patients. *Eur J Cancer Oxf Engl*, 2014;50:2280-2288.
- BOHELAY G, BATTISTELLA M, PAGÈS C *et al.* Ultrasound-guided core needle biopsy of superficial lymph nodes: an alternative to fine-needle aspiration cytology for the diagnosis of lymph node metastasis in cutaneous melanoma. *Melanoma Res*, 2015;25:519-527.
- DEBONDT RBJ, NELEMANS PJ, HOFMAN P *et al.* Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol*, 2007;64:266-272.
- RUIZ ES, KARIA PS, MORGAN FC *et al.* The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:217-225.
- OGATA D, UEMATSU T, YOSHIKAWA S *et al.* Accuracy of real-time ultrasound elastography in the differential diagnosis of lymph nodes in cutaneous malignant melanoma (CMM): a pilot study. *Int J Clin Oncol*, 2014;19:716-721.
- RUBALTELLI L, BELTRAME V, TREGNAGHI A *et al.* Contrast-enhanced ultrasound for characterizing lymph nodes with focal cortical thickening in patients with cutaneous melanoma. *AJR Am J Roentgenol*, 2011;196:W8-12.
- HAN Z, PENG H, LU P. 3D ultrasound imaging in frequency domain with 1D array transducer. *Ultrasonics*, 2017;76:28-34.
- FREESMEYER M, WINKENS T, OPPERMANN T *et al.* Real-time ultrasound and free-hand-SPECT. Experiences with sentinel lymph node mapping. *Nukl Nucl Med*, 2014;53:259-264.
- STOFFELS I, MORSCHER S, HELFRICH I *et al.* Metastatic status of sentinel lymph nodes in melanoma determined noninvasively with multispectral optoacoustic imaging. *Sci Transl Med*, 2015;7:317ra199.

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

Revue générale

Allergies aux substances parfumantes

RÉSUMÉ : L'utilisation dans de nombreux domaines des substances parfumantes explique une grande fréquence de sensibilisation. L'eczéma de contact est la manifestation allergique la plus souvent observée.

L'exploration de ces allergies se fait par les tests épicutanés, qui confirment l'allergie aux substances parfumantes et permettent d'éviter une récurrence.

Une déclaration en cosméto-vigilance, même s'il ne s'agit pas d'un effet indésirable grave, est utile pour faire évoluer les connaissances et envisager d'éventuelles mesures de restriction ou d'interdiction.



C. ARTIGOU

Cabinet de Dermatologie-Allergologie,
PARIS.

Les substances parfumantes sont des molécules odorantes volatiles qui font partie de notre environnement quotidien avec des utilisations multiples : cosmétiques (dont les parfums et eaux de toilette) mais aussi produits ménagers et détergents, parfums d'ambiance et bougies parfumées, vêtements, mouchoirs ou même jouets, produits pharmaceutiques et industriels, aromathérapie avec les huiles essentielles...

Il existe environ 2 500 substances parfumantes naturelles ou de synthèse dont certaines ont un pouvoir sensibilisant.

La très large exposition à ces substances explique la fréquence de sensibilisation : environ 16 % des patients testés pour eczéma sont sensibilisés aux substances parfumantes, 1 à 3 % de la population générale [1].

Manifestations cliniques

Tous les aspects des dermatites de contact peuvent se rencontrer mais il s'agit en priorité d'eczéma de contact allergique et de façon non exceptionnelle d'urticaire de contact.

1. L'eczéma allergique de contact

Il se présente sous la forme d'un eczéma aigu avec des lésions érythémato-vésiculeuses, prurigineuses ou d'un eczéma chronique avec évolution possible vers la lichénification. Il commence sur la zone d'application puis peut s'étendre à distance.

Suivant l'origine du produit responsable, l'atteinte se fait au niveau du cou, du décolleté et parfois des paupières (dermatose aéroportée) avec les parfums ou eaux de toilette, des aisselles avec les déodorants, du visage avec les après-rasages et les cosmétiques pour le visage, des mains avec les savons, les produits ménagers ou professionnels.

2. L'urticaire de contact

Elle est d'apparition immédiate après le contact et se manifeste par un érythème, un œdème et un prurit. Elle débute sur la zone d'application, avec parfois extension à distance, et dure de quelques minutes à quelques heures.

Le plus fréquemment, il s'agit d'un mécanisme non immunologique. En cas

I Revues générales

d'urticaire immunologique, un choc anaphylactique peut survenir.

3. La photosensibilisation

Signalons quelques rares cas de photosensibilisation :

- phototoxicité surtout avec érythème, sensation de brûlure sur la zone d'exposition à la lumière avec un risque de pigmentation secondaire en breloque ;
- photoallergie très rare avec apparition d'eczéma sur les zones exposées à la lumière et risque de chronicité.

■ Exploration

1. L'eczéma de contact

● Les tests épicutanés sous occlusion

Ils se pratiquent en déposant l'allergène suspecté dans une chambre d'occlusion pendant 48 heures. Le test se fait avec le produit fini cosmétique s'il n'est pas irritant et avec les allergènes individualisés, commercialisés à la meilleure concentration et dans l'excipient le plus adapté pour révéler une sensibilisation sans entraîner de réaction d'irritation.

La lecture se fait à J2 et J4 selon les critères morphologiques de l'ICDRG (*International Contact Dermatitis Research Group*).

● Les tests en semi-ouvert

L'application du produit suspect se fait sans occlusion, avec les produits cosmétiques rincés pour éviter un test occlusif irritatif : savons, shampoings... La lecture se fait également à J2 et J4.

● Le ROAT (*Repeated Open Application Test*)

Il se réalise seulement avec les cosmétiques non irritants en les appliquant 2 fois par jour entre 7 et 15 jours au niveau du pli du coude. L'arrêt se fait dès l'apparition d'eczéma.



Fig. 1 : Urticaire de contact au baume du Pérou.

2. L'urticaire de contact

L'application se fait avec le produit suspect en ouvert sur la peau (*open test*), avec surveillance de l'apparition de l'urticaire. Cela est possible avec les allergènes commercialisés pour l'exploration de l'hypersensibilité retardée et avec le produit fini s'il est cosmétique. Si l'*open test* est négatif au bout de 30 minutes, on réalise un *prick test* avec lecture à 20 minutes.

Parmi les allergènes commercialisés, le *fragrance mix I* et le baume du Pérou sont bien connus pour déclencher une urticaire de contact par mécanisme non immunologique (par les substances contenues : aldéhyde et alcool cinnamique surtout) (*fig. 1*).

3. La photosensibilisation

La photosensibilisation nécessite une exploration photobiologique.

■ Les allergènes

1. Allergènes testés dans la batterie standard européenne.

Les deux tests *fragrance mix I* et II concentrent la majorité des allergènes des parfums.

Les allergènes du *fragrance mix I* sont à la concentration de 8 % dans la vaseline : cinnamal, cinnamyl alcohol, amyl cinnamal, eugénol, isoeugénol, géraniol, *Evernia prunastri*, hydroxycitronellal.

Le *fragrance mix I* est positif chez 6 à 15,9 % des patients testés en routine. Il est reconnu que 50 à 65 % de tests positifs sont pertinents.

Les allergènes du *fragrance mix II* sont à la concentration de 14 % dans la vaseline : citronellol, citral, coumarin, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (Lyréal®), farnesol, alpha hexyl cinnamal. Il est positif chez 2 à 9 % des patients testés en routine, surtout par le Lyréal®. Le Lyréal® peut également être testé séparément.

Le *Myroxylon pereirae* (baume du Pérou) est souvent positif car il contient de nombreux allergènes des parfums (40 % chez les patients porteurs d'ulcère de jambe) [1].

La colophane est un marqueur de moindre importance.

2. Allergènes dans la batterie parfums/arômes

En dehors des allergènes de la batterie standard, il existe une batterie spécialisée concernant les parfums. Environ 82 peuvent être testés.

Les substances parfumantes responsables de sensibilisation contenues dans les huiles essentielles sont difficiles à diagnostiquer car leurs composants sont mal individualisés.

Dans tous les cas, le test positif révèle une sensibilisation mais n'est pas suffisant pour établir sa responsabilité devant un eczéma. La pertinence du test est essentielle à obtenir par la clinique, la topographie et la chronologie.

■ Les produits cosmétiques en cause

Il s'agit surtout de produits "non rincés". Sur 338 patients réagissant aux substances parfumantes, 117 le font par l'intermédiaire des soins de peau, 66 avec



Fig. 2 : Allergie au niveau de l'aisselle à un déodorant.

les soins pour cheveux, 55 avec les nettoyants de peau, 42 avec les déodorants, les autres produits étant plus rarement représentés [2].

Parmi les déodorants, 71 % ont pour cause les substances parfumantes et en particulier l'hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (fig. 2).

Notions de réglementation utiles au dermatologue

1. Les cosmétiques

● **Les produits cosmétiques sont sous le contrôle de la Commission européenne (CE) qui a établi le règlement CE 1223/2009 en vigueur**

Dans sa définition, le produit cosmétique doit être sûr dans des conditions normales ou raisonnables d'utilisation (pas de bénéfice/risque). De ce fait, certaines substances parfumantes sont interdites pour des raisons de toxicité ou présentent des restrictions d'utilisation (huiles essentielles chez les enfants de moins de 3 ans et de 3 à 6 ans).

Pour limiter le risque allergique, la CE impose l'obligation d'étiquetage de 26 substances sensibilisantes, en plus de la mention "parfum" ou "aroma" (annexe III du règlement). Ces substances (tableau I) ont été déterminées en 1999 par le SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) [3]. Elles doivent être étiquetées si

leur concentration est supérieure à 0,01 % dans les produits rincés et 0,001 % dans les produits non rincés. Cependant, une nouvelle revue de la littérature réalisée en 2012 par le SCCS a permis d'établir une nouvelle liste de 84 substances sensibilisantes (tableau II). Du fait de ces nouvelles données, le règlement européen a été modifié en août 2017 pour interdire les 2 composants responsables de l'allergie dans les mousses de chêne et d'arbre, l'atranol et le chloroatranol, et interdire également le HICC (Lylal®) pour lequel plus de 1 500 cas d'allergie ont été publiés depuis 1999.

● **La cosmétovigilance va permettre de prendre des mesures correctives en cas d'effet indésirable**

>>> Effets indésirables graves

On entend par effet indésirable grave "une réaction nocive et non recherchée, se produisant dans les conditions normales d'emploi d'un produit cosmétique chez l'homme ou résultant d'un mésusage qui, soit justifierait une hospitalisation, soit entraînerait une incapacité fonctionnelle permanente ou temporaire, une invalidité, une mise en jeu du pronostic vital

POINTS FORTS

- Les produits parfumés sont partout dans notre environnement, il faut toujours penser à leur responsabilité en cas de suspicion d'eczéma de contact.
- L'interrogatoire du patient, la localisation et la chronologie de l'eczéma seront pris en compte devant un test épicutané positif afin d'en établir la pertinence.

Alpha-isométhyl ionone	Coumarin
Amyl cinnamal	Eugénol
Amylcinnamyl alcohol	Farnésol
Anise alcohol	Geraniol
Benzyl alcohol	Hydroxyisocarboxaldehyde (HICC)
Benzyl benzoate	Hexyl cinnamal
Benzyl cinnamate	Hydroxycitronnellal
Benzyl salicylate	Isoeugénol
Butylphenyl methylpropional	D-Limonène
Cinnamal	Linalool
Cinnamyl alcohol	Méthyl 2-octynoate
Citral	<i>Evernia prunastri</i> : extrait naturel de mousse de chêne
Citronellol	<i>Evernia furfuracea</i> : extrait naturel de mousse d'arbre

Tableau I : Liste des 26 substances parfumantes sensibilisantes SCCS 1999.

I Revues générales

Substances chimiques	Extraits naturel
Acetylcedrene	<i>Cananga odorata et ylang-ylang oil</i>
Amyl salicylate trans-anethole	<i>Cedrus atlantica bark oil, cinnamomum cassia leaf oil, cinnamomum zeylanicum bark oil</i>
Benzaldehyde	<i>Citrus aurantium amara flower/peel oil</i> : bigaradier
Camphor	<i>Citrus bergamia peel oil expressed</i> : bergamote
Beta-caryophyllene	<i>Citrus sinensis, peel oil expressed</i> : oranger
Carvone	<i>Cymbopogon citratus/schoenanthus oils</i> : citronnelle
(Damascenone) rose ketone-4	<i>Eugenia caryophyllus leaf/flower oil</i> : girofler
Alpha-damascone (tmchb)	<i>Jasminum grandiflorum/officinale</i> : jasmin
Cis-beta-damascone	<i>Juniperus virginiana</i> : génévrier
Dimethylbenzylcarbinyl acetate (dmbca)	<i>Laurus nobilis</i> : laurier noble
Hexadecanolactone	<i>Lavandula hybrida</i> : lavandin
Hexamethylindanopyran	<i>Lavandula officinalis</i> : lavande
Linalyl acetate	<i>Mentha piperita</i> : menthe poivrée
Menthol	<i>Mentha spicata</i> : menthe verte
6-methylcoumarin	<i>Myroxylon pereirae</i> : baume du Pérou
Methyl salicylate	<i>Narcissus spp.</i> : narcisse
3-methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopentenyl)pent-4-en-2-ol	<i>Pelargonium graveolens</i> : géranium rosat
Alpha-pinene et beta-pinene	<i>Pinus mugo/pumila</i> : pin des montagnes
Propylidene phthalide	<i>Pogostemon cablin</i> : patchouli
Alpha-santalol et beta-santalol	<i>Rose flower oil</i> : rose
Sclareol	<i>Santalum album</i> : santal blanc
Terpineol	<i>Turpentine</i> : essence de térébenthine
Alpha-terpineol	<i>Verbena absolute</i> : verveine
Terpinolene	
Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes	
Trimethyl-benzenepropanol (majantol)	

Tableau II : Liste des nouvelles substances parfumantes sensibilisantes SCCS 2012.

immédiat, un décès ou une anomalie ou une malformation congénitale”.

Les professionnels de santé doivent déclarer sans délai à l'ANSM les effets indésirables graves consécutifs à l'utilisation d'un produit cosmétique. À cette fin, l'ANSM met à leur disposition un formulaire spécifique, disponible sur son site à l'adresse suivante : <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques>

>>> Autres effets indésirables

On entend par effet indésirable “une réaction nocive pour la santé humaine, imputable à l'utilisation normale ou raisonnablement prévisible d'un produit cosmétique”. Tout professionnel de santé peut déclarer les autres effets indésirables dont il a connaissance. Il peut, par ailleurs, déclarer les effets susceptibles de résulter d'un mésusage.

En conclusion, les sensibilisations sont exceptionnellement responsables d'effets indésirables graves, transmises à l'autorité compétente du pays où a été faite la déclaration qui le transmet aux autres pays membres de l'UE. La loi française a gardé la possibilité de déclarer les autres effets indésirables, le nombre de cas recensés étant, comme l'a montré le rapport du SCCS, très important pour envisager des mesures de restriction si nécessaire.

2. Autres produits non cosmétiques

Depuis le 1^{er} juin 2015, l'étiquetage des substances chimiques sensibilisantes dans les mélanges est obligatoire dans tout objet de consommation sauf les médicaments, cosmétiques, dispositifs médicaux et aliments car ils ont une réglementation spécifique (règlement CE 1272/2008 concernant l'étiquetage des produits chimiques dangereux CLP : *Classification Labelling Packaging*). Tout allergène doit être étiqueté si sa concentration dépasse 0,1 %.

L'étiquetage prévoit la mention "Attention", la mention de description du risque "peut provoquer une allergie",

la liste des ingrédients potentiellement sensibilisants [4] ainsi que la présence du logo  qui peut signifier : "sensibilisation cutanée", "toxicité aiguë", "irrite la peau et les yeux", "toxicité autres organes".

■ Prévention des récurrences

Chez les sujets sensibilisés, la prévention repose sur l'éducation du patient : il faut lui apprendre à lire les étiquettes des produits pour lui faire éviter les produits parfumés auxquels il est sensibilisé et lui suggérer de faire un ROAT avant utilisation de tout nouveau produit.

BIBLIOGRAPHIE

1. SCCS. Opinion on fragrance allergens in cosmetic products. SCCS/1459/11 (2012).
2. NARDELLI A, DRIEGHE J, CLAES L *et al.* Fragrance allergy in 'specific' cosmetic products. *Contact Dermatitis*, 2011;64: 212-219.
3. SCCS. Opinion concerning fragrance allergy in consumers. SCCNFP/0017/98 (1999).
4. <http://echa.europa.eu/qa-display/-/qadisplay/5s1R/view/clp/labelling>

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

Atopilast : la réponse d'Horus Pharma dans la dermatite atopique

En mars 2018, les laboratoires pharmaceutiques Horus Pharma lancent Atopilast, la 1^{re} gamme complète de dispositifs médicaux pour une prise en charge de tous les signes et symptômes de la dermatite atopique.

Cette gamme Atopilast se compose de 2 références : Atopilast Crème émoulliente et Atopilast Solution nettoyante sans rinçage.

Ces produits ont été formulés selon deux principes clés :

>>> L'exigence d'une tolérance absolue sans conservateur ou substitut de conservateur, sans perturbateur endocrinien, sans tensioactif ionique, sans alcool, sans parfum et sans lanoline.

>>> L'exigence d'une efficacité optimale avec des actifs sélectionnés pour leur grande efficacité, démontrée dans de nombreuses publications scientifiques :

- l'allantoïne pour soulager les démangeaisons ;
 - l'acide hyaluronique de moyen poids moléculaire pour hydrater la peau ;
 - l'acide lipoïque* et l'acide hyaluronique de haut poids moléculaire pour protéger la peau ;
 - le niacinamide* et les céramides NP* pour cicatriser et restructurer la barrière cutanée ;
 - un tensioactif non ionique dans la solution nettoyante sans rinçage pour nettoyer la peau en douceur.
- (*dans la crème émoulliente uniquement)

Atopilast Crème émoulliente est indiquée dès l'âge de 2 ans. Elle peut être appliquée 1 à 2 fois par jour, sur le visage et sur le corps. Atopilast Solution nettoyante sans rinçage est indiquée dès l'âge de 3 mois. Elle peut être appliquée 1 à 2 fois par jour sur le visage à l'aide d'un coton, seule ou avant l'application d'Atopilast Crème émoulliente.

Dr J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Horus Pharma.

I Peau et lasers

Vous avez dit TRASER ?



B. PUSEL¹, H. CARTIER², T. FUSADE³

¹ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENTE.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Cela fait plus de 50 ans, avec le *maser* d'abord puis le *laser*, que l'énergie lumineuse rend de grands services en médecine, en particulier en dermatologie. Cependant, l'appareil qui sert à tout faire n'existe pas, obligeant les médecins à s'équiper d'un "parc d'appareils". L'investissement qui en découle et son corollaire – sa rentabilité – en refroidissent plus d'un, ce qui est un comble pour une énergie thermique !

En 2013, un nouvel appareil a été présenté : le TRASER, acronyme de *Total Réflexion Amplification of Spontaneous Emission of Radiation*. Ce dispositif utilise comme source une lampe flash qui permet l'émission de photons à travers un gaz liquide ou un solide, comme des "cartouches" additionnelles pour obtenir plusieurs longueurs d'ondes disponibles.

Dans le prototype présenté, le gaz liquide est du pyrrométhène 556 qui émet à 544 nm, une longueur d'onde adaptée à une cible vasculaire et se rapprochant d'un laser à colorant pulsé. Le crystal est

le sulforhodamine chlorure 640 pour un pic à 654 nm pour une utilisation dans le domaine du pigmentaire, voire de l'épilation laser [1].

Le TRASER est aussi de conception simplifiée par rapport à un laser, avec l'absence de contact avec l'extérieur de solutions chimiques pouvant exposer à un problème éventuel de toxicité, et simplifiée théoriquement de fait sa maintenance.

La première étude clinique chez l'Homme est réalisée 1 an après, en 2014, avec démonstration de l'efficacité clinique sur une cible vasculaire, avec biopsie confirmant une thrombose intraluminaire de vaisseaux superficiels et profonds selon les paramètres utilisés [2]. Puis, il faut attendre près de 4 ans pour la publication des premiers résultats cliniques. Friedman effectue une étude sur 13 sujets avec des télangiectasies du nez de taille variable (0,1-1 mm), utilisant un spot de 12 mm et faisant varier, selon l'aspect clinique, la fluence (15 à 40 J/cm²) et la durée d'impulsion (20 à 40 ms). Le "end-point" retenu est un vasospasme du vaisseau traité. L'énergie délivrée est couplée à un système de refroidissement épidermique par saphir pour une température de surface de 10 °C environ [3].

Les patients bénéficient d'un suivi à J2, J7 et J30 après le traitement, avec prise de clichés photographiques et recueil de tout effet secondaire éventuel.

Les résultats montrent une amélioration supérieure à 75 % des lésions après le traitement et une échelle de satisfaction de 4,9 sur 5 pour les patients, ainsi qu'une douleur estimée à 1 sur une échelle de 10. Un des avantages du

TRASER est d'être peu douloureux, phénomène expliqué par une énergie délivrée de façon continue, contrairement au classique "train" de micropulses comme avec le laser à colorant pulsé par exemple.

Les suites opératoires se résument à un érythème avec œdème et un purpura dans la moitié des cas, sans aucune cicatrice.

Ces mêmes patients bénéficient d'un suivi à 1 an avec des résultats encourageants : 44 % des sujets conservent une rémission complète des lésions à ce terme. Les autres voient une résurgence modérée dans 44 % des cas et plus importante dans 11 % des cas, mais tous une amélioration significative par rapport à l'état initial [4].

Il faut souligner que le choix du traitement des télangiectasies au niveau du nez est courageux pour démontrer l'efficacité de ce nouveau procédé TRASER. En effet, la fréquence de résurgence élevée et plus ou moins rapide des lésions avec les différents appareils couramment utilisés que sont les IPL, lasers à colorant pulsé, KTP ou Nd:Yag est bien connue. En outre, la majorité des études effectuées avec ces différents appareils ne proposent qu'un suivi en moyenne à 3-6 mois selon les données de la littérature [5-7].

■ Conclusion

L'efficacité du TRASER sur une cible vasculaire est validée par ces études et la conception de l'appareil, permettant de proposer des longueurs d'ondes multiples et variées, laisse augurer un avenir certain à ce concept.

Plus largement, et en “spectateur”, la large documentation qui a accompagné la genèse de cette technique est particulièrement intéressante. Depuis, sa présentation, il a fallu près de 5 ans pour valider l’efficacité théorique chez l’humain. Cela sous-entend pour le concepteur et surtout l’industriel qui se consacrent à son développement un investissement humain et financier considérable qui se répercute forcément sur le prix de vente de l’appareil quand celui-ci sera commercialisé. Notion que les médecins ont parfois du mal à intégrer lorsque le prix est affiché.

Il sera alors toujours temps d’évaluer l’intérêt réel du TRASER par rapport aux techniques usuelles de référence et sa rentabilité. La notion de “cartouches” annonce la forte probabilité de consommables qui sont un des aspects les plus

difficiles à évaluer sur le moyen terme, mais le sujet n’est pas encore d’actualité ou... presque!

BIBLIOGRAPHIE

1. ZACHARY CB, GUSTAVSSON M. TRASER—Total reflection amplification of spontaneous emission of radiation. *PLoS One*, 2012;7:e35899.
2. BALL K, GUSTAVSSON M, HARRIS R *et al.* TRASER: Acute phase vascular and follicular changes. *Lasers Surg Med*, 2014;46:385-388.
3. FRIEDMAN PM, TOLKACHJOV SN, GEDDES ER *et al.* TRASER: An innovative device for the treatment of nasal telangiectasias. *Lasers Surg Med*. 2017;49:625-631.
4. GEDDES-BRUCE E, HAMILL SS, ZACHARY CB *et al.* Friedman One-year Follow-Up of a TRASER Clinical Trial for the Treatment of Nasal Telangiectasias. *Lasers Surg Med*, 2018;50:61-63.
5. TANGHETTI EA. Split-face randomized treatment of facial telangiectasia comparing pulsed dye laser and an intense pulsed light handpiece. *Lasers Surg Med*, 2012;44:97-102.
6. UEBELHOER NS, BOGLE MA, STEWART B *et al.* A split-face comparison study of pulsed 532-nm KTP laser and 595-nm pulsed dye laser in the treatment of facial telangiectasias and diffuse telangiectatic facial erythema. *Dermatol Surg*, 2007;33:441-448.
7. NYMAN P, HEDELUND L, HAEDERSAL M. Long-pulsed dye laser vs. intense pulsed light for the treatment of facial telangiectasias: A randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:143-146.

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

Crème ultra-réparatrice**
ANTI-MARQUES

- MARQUES RÉSIDUELLES
- POST-ACTES DERMATOLOGIQUES SUPERFICIELS

*Brevet déposé **des couches superficielles de la peau

A-DERMA
AVOÏNE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE



EPITHELIALE A.H
DUO

NOUVELLE
INDICATION

taltz®
(ixékizumab)
injectable

Anticorps monoclonal
ciblant spécifiquement
et avec une affinité élevée
l'interleukine-17A (IL-17A) ⁽¹⁾



Lilly est heureux de vous annoncer que
**la Commission Européenne a accordé le 18 janvier 2018 à Taltz® une extension d'indication
dans le rhumatisme psoriasique**

Taltz® est un anticorps monoclonal recombinant humanisé qui se lie spécifiquement et avec une affinité élevée (< 3 pM) à l'IL-17A, une interleukine associée à la pathogenèse du psoriasis, ainsi qu'à la pathogenèse du rhumatisme psoriasique. Taltz® se présente en seringue ou stylo préremplis pour administration sous-cutanée. ⁽¹⁾

Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽¹⁾

**NOUVELLE INDICATION
NON REMBOURSÉE À CE JOUR**

Taltz®, seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1). ⁽¹⁾

Dans le traitement du psoriasis, Taltz® est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. ⁽²⁾

La nouvelle AMM de Taltz® s'appuie sur les résultats de 2 études pivot (SPIRIT-P1 et SPIRIT-P2) de phase 3, multicentriques en double aveugle versus placebo (SPIRIT-P1 & SPIRIT-P2) et avec référence active (adalimumab) (SPIRIT-P1). ⁽¹⁾

Dans le traitement du rhumatisme psoriasique, Taltz® est non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 26 janvier 2018 (demande d'admission à l'étude).

Nous restons à votre disposition pour toute information médicale, via le service d'information médicale et pharmacovigilance de Lilly au :

0 800 00 36 36 Service & appel
gratuits

Fax 01 55 49 33 07 ou sur www.lilly.fr

En espérant que ces informations vous auront été utiles, nous vous prions d'agréer, Cher Docteur, l'expression de nos salutations distinguées.

L'équipe Lilly

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments
(<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire lilly (www.lilly.fr).

Taltz® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} alinéa du code de la sécurité Sociale)
et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

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

1 • Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ®. 2 • TALTZ® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016.