

# réalités

n° 272

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le dossier :

## Génodermatoses prédisposant aux cancers

Retentissement économique  
de la dermatite atopique chez l'adulte

Psoriasis et obésité chez l'enfant :  
une association non fortuite

Syndromes auto-inflammatoires

Fiche de dermoscopie n° 8



*Depuis 10 ans,  
ma peau me gâche la vie, dans mes loisirs,  
dans mon travail, dans mon sommeil.*

# MA PEAU EST UNE PRISON

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

**Cette maladie est due à une anomalie de la réponse immunitaire et une déficience de la barrière cutanée<sup>(1)</sup>.**

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<sup>(1)</sup>.

Au cours de sa maladie, près d'1 patient sur 2 a son sommeil perturbé au moins 5 nuits par semaine<sup>(2)</sup>.

**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](http://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.

<sup>1/</sup> Weidinger S et al. The Lancet 2016 March 12, 387(10023):1109-1102  
<sup>2/</sup> Simpson EL et al. J Am Acad Dermatol 2016 Mar;74(3):491-498



# 14<sup>es</sup> 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

**PRÉ-PROGRAMME SCIENTIFIQUE**



Possibilité d'inscription sur [www.jird.info](http://www.jird.info)

**JEUDI 11 OCTOBRE 2018 (8 H – 12 H 30)**

## **PEAU ET HÉMOPATHIES**

Sous la présidence des Prs Jean-David Bouaziz et Bertrand Arnulf

### **Allocutions d'ouverture**

### **Mises au point interactives**

- |  |            |
|--|------------|
| → Peau et gammopathies monoclonales      | B. ARNULF  |
| → Hypéréosinophilie pour le dermatologue | J.-E. KAHN |

### **Questions flash**

- |   |                |
|---|----------------|
| → Dermatoses neutrophiliques : quoi de neuf ?               | C. LEPELLETIER |
| → Lymphomes/leucémies pédiatriques à début dermatologique   | J.-H. DALLE    |
| → Ces petits signes qui font découvrir une hémopathie       | J.-D. BOUAZIZ  |
| → Auto-immunité et hémopathies myéloïdes : aspects généraux | A. MEKINIAN    |
| → Auto-immunité et hémopathies myéloïdes : cas didactiques  | A. MEKINIAN    |
| → <i>Tricky</i> lymphomes : cas didactiques                 | A. DE MASSON   |

### **Discussion générale**

**JEUDI 11 OCTOBRE 2018 (14 H – 18 H 30)**

## **PEAU ET MÉTABOLISME**

Sous la présidence du Pr Éric Bruckert et du Dr Michel Rybojad

### **Mises au point interactives**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| → Diabète et peau : une maladie méconnue aux multiples facettes | M. RYBOJAD               |
| → La peau après chirurgie bariatrique                           | <i>Auteur en attente</i> |

### **Questions flash**

- |   |                  |
|---|------------------|
| → <i>Acanthosis nigricans</i> et grande insulino-résistance         | C. VIGOUROUX     |
| → Dyslipidémie et peau  | E. BRUCKERT      |
| → Hidrosadénite suppurative vulvaire et syndrome métabolique        | C. DE BELILOVSKY |
| → Hyperhomocystéinémie : mythes et réalités                         | J.-B. MONFORT    |
| → Pathologies carencielles : un diagnostic par la clinique          | M. DANDURAND     |
| → Calciphylaxie : savoir la reconnaître                             | M. DANDURAND     |
| → Psoriasis et obésité chez l'enfant : une association non fortuite | E. MAHÉ          |
| → Peau de l'enfant obèse  | E. MAHÉ          |

### **Discussion générale**

VENDREDI 12 OCTOBRE 2018 (9 H – 18 H 00)

## PEAU ET ENVIRONNEMENT

Sous la présidence du Pr Delphine Staumont-Sallé et du Dr Édouard Begon

### Allocutions d'ouverture

### Mises au point interactives

- |   |                |
|---|----------------|
| → Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses vectorielles | P. DEL GUIDICE |
| → Conservateurs des cosmétiques: vérités et idées reçues                | C. BERNIER     |
| → Actualités des photodermatoses  | H. ADAMSKI     |
| → Peau et perturbateurs endocriniens                                    | P. BARTAIRE    |

### Discussion générale

### Questions flash

- |   |                  |
|---|------------------|
| → Risques dermatologiques liés aux tatouages                  | N. KLUGER        |
| → Risques liés aux écrans d'ordinateur et appareils connectés | N. KLUGER        |
| → Engelures: quand demander des investigations?               | I. LAZARETH      |
| → Coup de chaud sur la peau                                   | C. LEPELLETIER   |
| → Dermatoses liées aux piqûres d'araignées                    | B. MILPIED       |
| → Les urticaires induites: mise au point                      | A. SORIA         |
| → Dermatoses marines et aquatiques                            | L. MISERY        |
| → Quand les plantes nous veulent du mal                       | M. AVENEL-AUDRAN |
| → Peau et cannabis: ce que tout dermatologue doit savoir      | D. TENNSTEDT     |
| → La peau du travailleur                                      | M.-N. CREPY      |
| → Risques des protecteurs solaires: mythes et réalités        | J.-L. SCHMUTZ    |
| → Peau et tabac   | M. RYBOJAD       |

### Questions aux experts

## Un site dédié aux 14<sup>es</sup> JIRD

### Pour nous retrouver, vous pouvez :

- soit entrer l'adresse suivante dans votre navigateur: [www.jird.info](http://www.jird.info)
- soit utiliser, à partir de votre smartphone, le flashcode\* imprimé sur la page d'ouverture de ce pré-programme et ci-contre.



*\* Pour utiliser le flashcode, il vous faut télécharger une application flashcode sur votre smartphone, puis tout simplement photographier notre flashcode. L'accès au site est immédiat.*

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, J. Laurain

## RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

## MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

## PUBLICITÉ

D. Chargy

## RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

## IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence  
Commission Paritaire : 0122 T 81119  
ISSN : 1155-2492  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 2018

## Sommaire

Mai 2018

Cahier 1

n° 272



## LE DOSSIER

### Génodermatoses prédisposant aux cancers

- 7** Éditorial  
S. Hadj-Rabia
- 8** En pratique, on retiendra
- 9** Génodermatoses prédisposant aux cancers chez l'enfant  
F. Morice-Picard
- 14** Génodermatoses prédisposant aux cancers chez l'adulte  
D. Bessis
- 19** La consultation de conseil génétique en oncodermatologie : quand et pourquoi adresser les patients ?  
N. Soufir

## FICHE PRATIQUE

- 27** Fiche de dermoscopie n° 8  
L. Thomas

## REVUES GÉNÉRALES

- 36** Retentissement économique de la dermatite atopique chez l'adulte  
C. Taieb
- 41** Psoriasis et obésité chez l'enfant : une association non fortuite  
C. Phan, E. Mahé
- 45** Syndromes auto-inflammatoires  
S. Georjin-Lavialle, C. Bachmeyer

Un cahier 2 "17<sup>th</sup> European Society for Photodynamic Therapy in Dermatology" est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 40.

Image de couverture :  
©ImageFlow@shutterstock.

## Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers

### Éditorial

#### S. HADJ-RABIA

Centre de référence des Maladies génétiques  
à expression cutanée,  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

Les maladies génétiques prédisposant aux cancers sont nombreuses et variées. Certaines peuvent être diagnostiquées à l'examen dermatologique dès le plus jeune âge. La détection précoce de ces génodermatoses conduira à prévenir la survenue de cancer (citons l'exemple du *Xeroderma pigmentosum*), à dépister la/les tumeur(s) et à surveiller les organes les plus fragiles... Les signes cliniques évocateurs sont régulièrement discrets et méconnus.

Le recours à la consultation d'oncogénétique est indispensable. Outre la caractérisation de la prédisposition génétique, cette consultation permet d'informer le patient et ses apparentés du risque encouru ; elle participe à l'organisation de la prise en charge. Un réseau de centres couvre l'ensemble du territoire.

Ces génodermatoses, par leurs mécanismes physiopathologiques, constituent un modèle pour des cancers fréquents. L'identification du gène *ACTRT1*, dont les mutations rendent compte du syndrome de Bazex-Dupré-Christol, ouvre des perspectives dans le traitement des carcinomes basocellulaires de la population générale.

C'est dire l'importance de se sensibiliser aux génodermatoses prédisposant aux cancers !

## Le dossier – Génomatoses prédisposant aux cancers

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Génomatoses prédisposant aux cancers chez l'enfant

- La connaissance des signes cutanés spécifiques des génomatoses prédisposant aux tumeurs permet de faire un diagnostic précoce avant la survenue des complications tumorales.
- La mise en évidence d'une mutation dans un gène de prédisposition aux cancers permet de proposer un dépistage aux apparentés à risque.
- La photoprotection au cours du *Xeroderma pigmentosum* doit être maximale afin de limiter la survenue de carcinomes.
- Le diagnostic de syndrome de Gorlin chez un patient conduit à proposer une surveillance neurologique, odontologique et cutanée dès l'enfance.
- Le diagnostic moléculaire des RASopathies constitue une avancée majeure qui permet de faire la différence entre les divers syndromes et de proposer un suivi adapté.

#### Génomatoses prédisposant aux cancers chez l'adulte

- La maladie de Cowden se caractérise par des papules kératosiques faciales, des pseudo-verrues acrales et des kératoses papillomateuses gingivales.
- L'adénome sébacé est la tumeur caractéristique du syndrome de Muir-Torre.
- Au cours du syndrome de Gardner, les kystes épidermoïdes ou sébacés sont multiples et situés sur l'extrémité céphalique.
- Les signes cutanés de la néoplasie endocrinienne multiple (NEM) de type 1 associent des angiofibromes du visage et des collagénomes.
- Les signes cutanés de la NEM type 2A et 2B sont respectivement l'amylose cutanée dorsale et les neuromes cutanéomuqueux.
- Les fibrofolliculomes multiples sont le marqueur du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.
- Les léiomyomes cutanés multiples sont le marqueur des léiomyomatoses familiales cutanées et utérines.

#### La consultation de conseil génétique en oncodermatologie : quand et pourquoi adresser les patients ?

- L'oncogénétique est une nouvelle spécialité s'adressant aux patients suspects de prédisposition au cancer. Son récent développement est lié à l'identification de nombreux gènes de prédisposition au cancer.
- En oncodermatologie, les pathologies impliquées sont la prédisposition au mélanome, le syndrome de Gorlin (naevomatose basocellulaire), le *Xeroderma pigmentosum*, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, la cylindromatose, le syndrome de Ferguson-Smith et le syndrome de Muir-Torre.
- La consultation d'oncogénétique permet d'établir un arbre généalogique détaillé répertoriant tous les cas de cancers, une information des patients sur les gènes impliqués et les possibilités de prise en charge, et de proposer si nécessaire un test génétique, après signature d'un consentement éclairé.
- En cas d'identification de mutation, on pourra ainsi proposer une prise en charge personnalisée au patient et un diagnostic présymptomatique (test ciblé) chez les apparentés asymptomatiques afin d'identifier les individus à risque et de mettre en place une surveillance adaptée.

## Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers

# Génodermatoses prédisposant aux cancers chez l'enfant

**RÉSUMÉ :** Les génodermatoses représentent un groupe hétérogène d'affections héréditaires. Certaines d'entre elles sont associées à un risque accru de développer des cancers cutanés et/ou extracutanés dès l'enfance.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces affections incluent des anomalies des voies de signalisation, des anomalies de réparation, de la transcription de l'ADN et des anomalies de l'épiderme (différenciation, pigmentation).

La connaissance de ces génodermatoses peut permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoces des complications tumorales.



### F. MORICE-PICARD

Service de Dermatologie adulte et pédiatrique, Centre de référence pour les maladies rares de la peau, Hôpital Saint-André et hôpital Pellerin-Enfants, BORDEAUX.

Les génodermatoses représentent un groupe hétérogène d'affections héréditaires. Certaines d'entre elles sont associées à un risque accru de développer des cancers cutanés et/ou extracutanés dès l'enfance. Il est important que ces affections soient diagnostiquées rapidement afin de proposer un suivi et une prise en charge précoces des complications.

Différents mécanismes physiopathologiques sont à l'origine de ces maladies et incluent des anomalies des voies de signalisation, des anomalies de réparation, de la transcription de l'ADN et des anomalies épidermiques incluant la différenciation, la pigmentation. On distingue parmi les génodermatoses prédisposant aux cancers :

- les pathologies prédisposant à des cancers cutanéomuqueux ;
- les pathologies prédisposant à des cancers cutanéomuqueux et extracutanés ;
- les pathologies avec signes cutanés spécifiques et prédisposant à différents types de tumeurs extracutanées.

### Prédisposition à des cancers cutanéomuqueux

Certaines génodermatoses impliquant des gènes de développement ou de struc-

ture de l'épiderme sont associées à un risque accru de carcinome épidermoïde.

### 1. Épidermolyses bulleuses dystrophiques

Les épidermolyses bulleuses dystrophiques liées à des mutations de *COL7A1* sont responsables de lésions cutanées ulcérées profondes et inflammatoires et peuvent se compliquer de carcinomes cutanés. La surveillance des plaies ne cicatrisant pas ou présentant un aspect bourgeonnant est nécessaire. Des biopsies suivies d'une exérèse peuvent être réalisées sur ces lésions. Ces complications surviennent en général à partir de la 2<sup>e</sup> décennie [1].

### 2. Génodermatoses impliquant des gènes de développement ou de différenciation de l'épiderme

Certaines génodermatoses impliquant des gènes de développement ou de différenciation de l'épiderme – comme le syndrome KID (*Keratitits-Ichthyosis-Deafness*), lié à des mutations de *GJB2*, ou le syndrome KLICK (*Keratosis Linearis with Ichthyosis Congenita and sclerosing Keratoderma*), lié à des mutations de *POMP* – sont également associées à un risque accru de carcinomes cutanés [2, 3].

## Le dossier – Génomatoses prédisposant aux cancers

Ces lésions surviennent rarement dans la petite enfance. La surveillance dermatologique est nécessaire chez ces patients pour le dépistage et le traitement des lésions cancéreuses ou précancéreuses.

### 3. Albinisme oculocutané

Il s'agit d'une affection génétique autosomique récessive responsable d'un déficit visuel mais également d'une hypopigmentation cutanéophanérienne associée à un risque accru de développer des carcinomes cutanés (fig. 1). Des mutations dans plus de 18 gènes différents ont été associées à un albinisme oculocutané [4]. Ces différents gènes sont impliqués dans la synthèse de mélanine, dont une des fonctions majeures est la photoprotection. L'albinisme oculocutané de type 2 (OCA2) est particulièrement fréquent chez les patients d'origine africaine chez lesquels sont décrites les complications tumorales les plus sévères [5]. La photoprotection permet d'éviter les coups de soleil et limite le risque de développement de cancers cutanés.



Fig. 1 : Dépigmentation complète chez un patient porteur d'albinisme oculocutané de type 1.

### Prédisposition à certains cancers cutanéomuqueux et extracutanés

#### 1. Xeroderma pigmentosum

Le *Xeroderma pigmentosum* (XP) est une affection rare, de transmission



Fig. 2 : Macules leucodermiques et pigmentation des zones photo-exposées chez un patient présentant un *Xeroderma pigmentosum*.

autosomique récessive. La prévalence moyenne estimée est de  $1/10^6$ . Il s'agit d'une affection hétérogène sur le plan moléculaire. Les gènes en cause codent des protéines de réparation de l'ADN. Il existe 7 groupes distincts, le plus fréquent en Europe étant le groupe C [6].

Les manifestations cliniques comprennent le plus souvent une photosensibilité majeure avec un érythème des zones photo-exposées et le développement progressif d'une hyperpigmentation, avec macules leucodermiques, et d'un aspect de poïkilodermie témoignant des dommages actiniques (fig. 2). Cet état cutané est responsable du développement de cancers qui peut être précoce en l'absence de diagnostic et de mesures de photoprotection strictes. L'atteinte ophtalmologique constitue également un problème majeur. En dehors de la photophobie, les patients présentent des kératites, conjonctivites, ectropions, opacifications cornéennes. Les atteintes neurologiques sont variables selon les formes de XP.

Un défaut de synthèse réparatrice d'ADN peut être mis en évidence sur les fibroblastes des patients pour confirmer le diagnostic sur le plan biologique.

Les carcinomes basocellulaires, spinocellulaires et les mélanomes sont les complications cancéreuses les plus fréquentes. Des carcinomes épidermoïdes de la la pointe de la langue sont rapportés ainsi que des gliomes cérébraux, des

cancers du poumon, de l'utérus, du sein, du pancréas ou des leucémies.

Il n'existe pas de traitement curatif. La prévention repose sur une photoprotection stricte qui permet de diminuer le risque de complications. Le suivi comprend une surveillance dermatologique et ophtalmologique permettant de dépister les complications.

Le traitement chirurgical est généralement proposé en première intention en cas de tumeur cutanée. Des traitements topiques locaux comme le 5-fluorouracile ou l'imiquimod à 5 % peuvent être utilisés pour traiter les kératoses actiniques ou les carcinomes basocellulaires de petite taille [7].

#### 2. Syndrome de Gorlin

Le syndrome de Gorlin (SG), ou nævomatose basocellulaire, est une affection rare de transmission autosomique dominante et de sévérité variable.

Les premières manifestations cliniques du SG comportent les carcinomes basocellulaires (qui surviennent entre la puberté et l'âge de 35 ans), des atteintes squelettiques (notamment cranio-faciales et thoraciques) et des atteintes odontogéniques [7]. Chez l'enfant, il existe un risque de médulloblastome évalué à 5 % en moyenne avec un âge moyen de début de 2 ans.

Les signes cutanés observés dans l'enfance et qui peuvent aider au diagnostic



Fig. 3 : Puits palmoplantaires chez un enfant atteint de syndrome de Gorlin.

# Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

vous invite à la retransmission **EN DIRECT**

sur internet de la webconférence

interactive organisée le

**Jeudi 7 juin 2018**

**de 20h45 à 22h00**

sur le thème:



## Les psoriasis discordants

Avec la participation de



Pr Thierry PASSERON



Dr Mathilde KEMULA



Dr Edouard BEGON

### Programme des interventions

**Modérateur:** Edouard BEGON

- ▶ **Scores d'évaluation du psoriasis: intérêts et limites**  
Thierry PASSERON
- ▶ **Au-delà des scores, le patient psoriasique dans la "vraie vie"**  
Mathilde KEMULA
- ▶ **Le psoriasis discordant: comment faire en pratique et quelle prise en charge?**  
Edouard BEGON

Pendant toute la durée de la webconférence interactive, vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions à nos experts.

Cette retransmission sera accessible sur le site :  
<https://ps01.realites-dermatologiques.com>

**▶ Inscrivez-vous**

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Cette webconférence est organisée avec le soutien institutionnel du laboratoire



## Le dossier – Génomodifications prédisposant aux cancers

sont la présence de kystes épidermiques multiples, de grains de milium, de puits palmoplantaires ou de lésions à type de pseudo-acrochordons (**fig. 3**).

Les signes extracutanés comme la macrocéphalie avec les bosses frontales sont également des éléments d'orientation.

Le bilan initial au moment du diagnostic comprend : examen cutané, examen neurologique, IRM cérébrale, radiographies du squelette et panoramique dentaire [7].

Le principal gène impliqué est le gène *PTCH1* (*Patched homolog 1*) qui code une glycoprotéine transmembranaire impliquée dans la voie de signalisation Hedgehog, laquelle influence la prolifération, la survie, la migration et la différenciation cellulaire au cours du développement embryonnaire [8]. La mise en évidence d'une mutation dans le gène permet de confirmer le diagnostic et de proposer un conseil génétique aux apparentés.

Le suivi chez l'enfant doit comprendre une surveillance dermatologique annuelle ainsi qu'un suivi neurologique et odontologique. Il n'existe pas de traitement spécifique.

### 3. Dyskératose congénitale

La dyskératose congénitale (DKC) est une affection très rare caractérisée sur le plan dermatologique par une triade : anomalies de la pigmentation cutanée, dystrophie unguéale et leucoplasie linguale (**fig. 4**). Le pronostic est lié au risque d'insuffisance médullaire et de prédisposition au cancer, en particulier les myélodysplasies, les leucémies myéloïdes aiguës et les carcinomes cutanés épidermoïdes de la tête et du cou [9]. Les autres anomalies peuvent être des atteintes oculaires (blépharite), des atteintes des cheveux (alopécie, canitie précoce), des anomalies neurologiques (microcéphalie, retard psychomoteur), une sténose œsophagienne. La majorité des patients développent une insuffi-



**Fig. 4 :** Hyperpigmentation cutanée dans un contexte de dyskératose congénitale.

sance médullaire avant l'âge de 30 ans. Il existe une variation des manifestations et de la sévérité de la dyskératose congénitale parmi les patients.

Plus de 6 gènes ont été associés à la DKC et codent des protéines appartenant au complexe télomérase. Différents modes de transmission sont décrits selon les gènes en cause [10].

En cas de suspicion de DKC, le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence d'un raccourcissement des télomères par une technique de cytométrie de flux en fluorescence (*flow-FISH*) puis par l'analyse génétique. Les patients présentant une DKC doivent avoir une surveillance des complications malignes hématologiques, dermatologiques et ORL. Une surveillance de la fonction pulmonaire est également nécessaire.

Il n'existe pas de traitement curatif. Les transplantations de cellules souches hématopoïétiques peuvent être réalisées en cas de leucémie aiguë ou d'insuffisance médullaire.

### 4. Syndrome de Rothmund-Thomson

Le syndrome de Rothmund-Thomson (RTS) est caractérisé par une poikilodermie associée à un retard de croissance, des anomalies phanériennes, des anomalies squelettiques, des anomalies de l'axe radial, avec prédisposition à certains cancers [11].

La peau est habituellement normale à la naissance. Les symptômes cutanés se développent en 2 phases, avec un érythème, un œdème et parfois des lésions bulleuses sur le visage qui s'étendent ensuite aux extrémités et éventuellement aux fesses [12]. Le tronc et l'abdomen sont en général épargnés. Puis, progressivement, les lésions deviennent chroniques avec des anomalies pigmentaires et réticulées, des télangiectasies permanentes et une atrophie. Les autres anomalies comprennent des anomalies dentaires, une dysplasie des ongles et des lésions hyperkératosiques palmoplantaires [13].

Les cancers le plus fréquemment observés sont les ostéosarcomes présents chez près de 30 % des patients. Ces carcinomes surviennent en moyenne vers l'âge de 11 ans.

Les patients atteints de RTS doivent être régulièrement surveillés à cause du risque accru de développer un cancer. La prise en charge comprend un traitement par laser des lésions télangiectasiques, un examen ophtalmologique annuel et une exploration radiologique en cas de douleur osseuse, boiterie ou fracture pouvant faire évoquer un ostéosarcome. Une sensibilité accrue aux effets de la chimiothérapie est suspectée, avec risque de pathologie maligne secondaire (risque de 5 % de développer un cancer cutané).

## Signes cutanés spécifiques prédisposant à différents types de tumeurs extracutanées

### 1. Syndrome de Bloom

Le syndrome de Bloom est une affection très rare, de transmission autosomique récessive [11]. Il est caractérisé par une photosensibilité, un érythème facial télangiectasique ainsi qu'un retard de croissance pré- et post-natal. Les patients présentent un déficit immunitaire et une prédisposition aux tumeurs. Les cancers constituent la complication la plus fré-

quente du syndrome et la cause du décès des patients. Les types de cancers et leur site anatomique sont très variés (carcinomes épithéliaux respiratoires, digestifs, sarcomes, lymphomes, leucémies aiguës...). Ils surviennent plus fréquemment et à un âge plus précoce que dans la population générale. Le développement de cancers multiples chez un même individu est également plus fréquent.

Le gène en cause (*RECQL3*) code une hélicase à ADN impliquée dans la réparation des anomalies répliquatives avec un rôle également dans la transcription. La mise en évidence d'un taux anormalement élevé d'échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes en culture de patient est un élément caractéristique de l'affection.

Le suivi repose essentiellement sur le dépistage des cancers. Le dépistage du cancer du côlon et du cancer du sein doit débuter précocement et être plus fréquent que dans la population standard.

## 2. Syndrome de Peutz-Jeghers

Il s'agit d'une affection rare, de transmission autosomique dominante [14]. Elle est caractérisée par une lentiginose apparaissant le plus souvent au cours des premiers mois, avant l'âge de 2 ans. Elle touche les lèvres et également la muqueuse buccale (**fig. 5**). Les autres localisations possibles sont les paumes et les plantes ainsi que la face dorsale des doigts et la région anale. S'associe à cette lentiginose une polyposse digestive hamartomateuse qui peut être gastrique,



**Fig. 5 :** Lentiginose labiale chez un patient présentant un syndrome de Peutz-Jeghers.

iléale, duodénale, colique ou rectale. Cette polyposse peut se manifester au cours de la première décennie par des douleurs abdominales ou des hémorragies digestives.

Le risque de transformation maligne des polypes augmente avec l'âge. Le risque de survenue de cancers gynécologique, pulmonaire, thyroïdien et testiculaire est également accru.

Le syndrome de Peutz-Jeghers est lié à des mutations de *STK11* codant un gène suppresseur de tumeur. Le diagnostic conduit à une prise en charge précoce avec dépistage de la polyposse dès l'âge de 10 ans.

## 3. RASopathies

Les RASopathies constituent un groupe de pathologies liées à des mutations germinales de gènes codant des composants de la voie RAS/MAPK [15]. Les principales RASopathies incluent le syndrome de Noonan (*PTPN11*, *SHOC2*, *KRAS*, *SOS1*), le syndrome LEOPARD (*PTPN11*), le syndrome cardio-facio-cutané (*BRAF*, *MEK1*, *MEK2*) et le syndrome de Costello (*HRAS*). Le syndrome de Noonan est associé à un risque accru de leucémie. Le syndrome de Costello expose au risque de développement de rhabdomyosarcome et de neuroblastome et nécessite une surveillance spécifique. Le diagnostic moléculaire est nécessaire à la confirmation du diagnostic précis et permet d'adapter la surveillance.

## BIBLIOGRAPHIE

1. KRUPICZOJC MA, O'TOOLE EA. Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 2016;174:15.
2. COGGSHALL K, FARSANI T, RUBEN B *et al.* Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:127-134.
3. HOREV L, MURAD S, MALY A *et al.* Aggressive cutaneous squamous cell carcinoma in a patient with KLICK. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64:e128-130.
4. GRØNSKOV K, EK J, BRONDUM-NIELSEN K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*, 2007;2:43.
5. KROMBERG JG, CASTLE D, ZWANE EM *et al.* Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin Genet*, 1989;36:43-52.
6. FASSIHI H, SETHI M, FAWCETT H *et al.* Deep phenotyping of 89 xeroderma pigmentosum patients reveals unexpected heterogeneity dependent on the precise molecular defect. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016;113:E1236-1245.
7. KIMONIS VE, SINGH KE, ZHONG R *et al.* Clinical and radiological features in young individuals with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Genet Med*, 2013;15:79-83.
8. JOHNSON RL, ROTHMAN AL, XIE J *et al.* Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*, 1996;272:1668-1671.
9. FERNÁNDEZ GARCÍA MS, TERUYA-FELDSTEIN J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med*, 2014;5:157-167.
10. SAVAGE SA. Dyskeratosis Congenita. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, *et al.*, éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 19 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22301/>
11. GIORDANO CN, YEW YW, SPIVAK G *et al.* Understanding photodermatoses associated with defective DNA repair: Syndromes with cancer predisposition. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:855-870.
12. PIARD J, ARAL B, VABRES P *et al.* Search for RECQL4 mutations in 39 patients genotyped for suspected Rothmund-Thomson/Baller-Gerold syndromes. *Clin Genet*, 2015;87:244-251.
13. WANG LL, LEVY ML, LEWIS RA *et al.* Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet*, 2001;102:11-17.
14. MESERVE EEK, NUCCI MR. Peutz-Jeghers Syndrome: Pathobiology, Pathologic Manifestations, and Suggestions for Recommending Genetic Testing in Pathology Reports. *Surg Pathol Clin*, 2016;9:243-268.
15. TIDYMAN WE, RAUEN KA. Mutational and functional analysis in human Ras/MAP kinase genetic syndromes. *Methods Mol Biol*, 2010;661:433-447.

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

## I Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers

# Génodermatoses prédisposant aux cancers chez l'adulte

**RÉSUMÉ:** La connaissance clinique des génodermatoses prédisposant aux cancers (GPC) chez l'adulte est essentielle pour leur prise en charge thérapeutique précoce et le dépistage des éventuelles néoplasies associées. Elle est également l'étape indispensable et préalable avant toute demande de diagnostic génétique moléculaire et de conseil génétique.

Cette revue résume les principales manifestations dermatologiques des GPC hormis la neurofibromatose de type 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville.



**D. BESSIS**

Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Éloi, CHU de MONTPELLIER.

Les génodermatoses prédisposant aux cancers sont peu ou mal connues à l'exception de la neurofibromatose de type 1 et de la sclérose tubéreuse de Bourneville (non abordées dans ce chapitre), ce qui a pour conséquence un retard diagnostique préjudiciable à la prévention et au dépistage des éventuelles néoplasies associées.

### Maladie de Cowden et syndrome des hamartomes par mutation du gène *PTEN*

La transmission est autosomique dominante, avec une pénétrance variable liée à l'âge. Les signes cutanéomuqueux sont constants au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> décennies. Il s'agit de petites papules du visage (90 %) asymptomatiques, couleur peau normale, électivement situées sur le pourtour des yeux et de la bouche (**fig. 1**). Histologiquement, elles peuvent correspondre à des trichilemmomes, des hyperplasies de l'*infundibulum* folliculaire, des lésions kératosiques non spécifiques ou des kératoses folliculaires inversées.

Les lésions hyperkératosiques verruqueuses acrales (30 %) sont situées sur les faces d'extension des extrémités ainsi que sur les paumes et les plantes



**Fig. 1:** Trichilemmomes et petites papules kératosiques non spécifiques, parfois pédiculées, périoculaires, nasales et frontales au cours de la maladie de Cowden.



**Fig. 2:** Papules hyperkératosiques d'allure verruqueuse d'une paume de main au cours de la maladie de Cowden.



**Fig. 3 :** Papules papillomateuses leucokératosiques de la gencive maxillaire au cours de la maladie de Cowden.

et sont d'apparition précoce, parfois dès la petite enfance (**fig. 2**). L'atteinte de la muqueuse orale (80 %) est constituée de papules papillomateuses de localisation buccale et gingivale (**fig. 3**).

Les principaux cancers associés sont mammaires (20 %), thyroïdiens (7-10 %) et gynécologiques, en particulier endométriaux (5-10 %).

### ■ Syndrome de Muir-Torre

Sa transmission est autosomique dominante mais sa pénétrance et son expressivité sont variables. Il est lié le plus souvent à une mutation d'un des gènes *MMR* (pour *Mismatch repair*), majoritairement *hMSH2*. Les manifestations cutanées se caractérisent par des tumeurs à différenciation sébacée (adénome, épithélioma, tumeur kystique, carcinome) et des kératoacanthomes. L'adénome sébacé est la tumeur cutanée



**Fig. 4 :** Adénome sébacé de la pointe nasale gauche au cours du syndrome de Muir-Torre.

la plus commune. Il s'agit d'une papule ou d'un nodule couleur peau normale à jaune-rosée, localisés avec prédilection sur le visage et le scalp (**fig. 4**). L'épithélioma sébacé, ou sébacéome, se localise électivement sur la paupière supérieure.

Le risque de cancer viscéral est particulièrement important pour le cancer colorectal (50 %), le cancer de l'endomètre (40 %), le cancer des ovaires (de l'ordre de 10 %) et les cancers des voies urinaires hautes à cellules transitionnelles (vessie, reins et uretères).

### ■ Syndrome de Gardner

Sa transmission est autosomique dominante, son expression variable et sa pénétrance complète. Il est considéré comme une variante phénotypique de



**Fig. 5 :** Ostéome du front au cours du syndrome de Gardner.



**Fig. 6 :** Kyste épidermoïde du vertex au cours du syndrome de Gardner.

la polypose adénomateuse familiale (10 %) liée aux mutations du gène *APC* (*Adenomatous polyposis coli*). Il associe une polypose digestive, des ostéomes multiples (**fig. 5**), des tumeurs mésenchymateuses cutanées profondes, des anomalies dentaires et une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien.

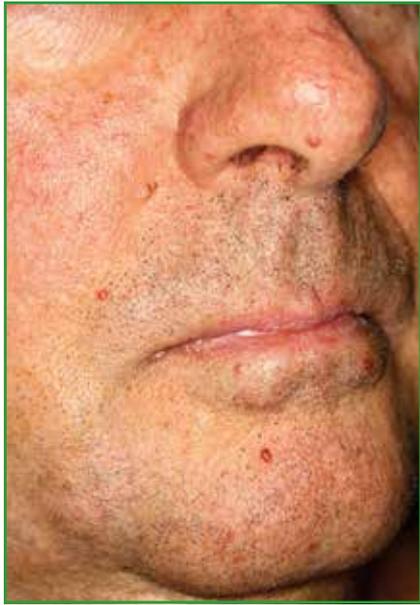
Les manifestations cutanées se caractérisent par des kystes épidermoïdes ou sébacés, des tumeurs desmoïdes, plus rarement des fibromes, des pilomatricomes ou des lipomes. Les kystes épidermoïdes ou sébacés sont notés dans 2/3 des cas. Asymptomatiques, ils sont situés avec prédilection sur le scalp (**fig. 6**), le visage, le cou et les extrémités. Ils ne sont pas spécifiques, mais leur précocité d'apparition, à la puberté, et leur nombre élevé sont évocateurs du diagnostic.

Les manifestations gastro-intestinales du syndrome de Gardner sont marquées par des polypes adénomateux rectocoliques, gastriques et de l'intestin grêle. La transformation maligne est constante avant 40 ans. Le risque d'autres carcinomes est également accru : carcinome thyroïdien papillaire, adénocarcinome duodénal, adénocarcinome pancréatique, hépatoblastome et médulloblastome.

### ■ Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (*NEM1* ou syndrome de Wermer)

Sa transmission est autosomique dominante et le gène responsable *NEM1* code pour la ménine, protéine ayant un rôle clé dans la régulation de la mitose, du cycle cellulaire et de l'apoptose. Les manifestations cutanées se rapprochent de celles observées au cours de la sclérose tubéreuse de Bourneville : angiofibromes du visage (60-90 %) (**fig. 7**), collagénomes (63-72 %) sur le haut du tronc, les épaules et le cou, taches café au lait (38 %) en petit nombre (< 3), lipomes (17-34 %) et papules gingivales de petite taille.

## Le dossier – Génodermatoses prédisposant aux cancers



**Fig. 7 :** Angiofibromes du visage au cours de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (coll. Pr. Pierre Vabres, CHU Dijon).

La NEM1 associe des atteintes hyperplasiques et/ou tumorales des glandes parathyroïdes, pancréatiques endocrines, antéhypophysaires, surrénaliennes et de l'ensemble des tissus neuroendocrines de l'organisme.

### Néoplasies endocriniennes multiples de type 2

Les NEM de type 2 associent un carcinome médullaire de la thyroïde à d'autres manifestations cliniques, surtout des endocrinopathies. Elles regroupent la NEM2A (60 %) ou syndrome de Sipple, la NEM2B (5 %) ou syndrome de Gorlin et la forme familiale isolée de carcinome médullaire de la thyroïde.

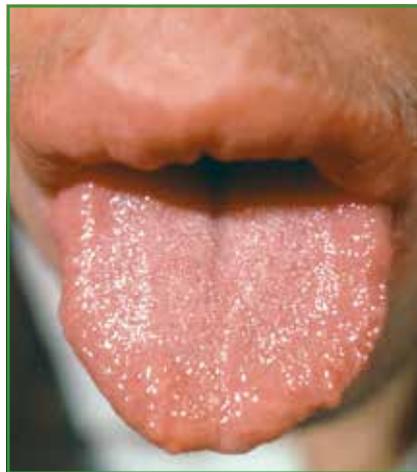
Les lésions cutanées de la NEM2A sont marquées par une amylose cutanée uni- ou bilatérale du haut du dos (dermatomes T2-T6). Ces lésions intensément prurigineuses sont constituées de macules ou de papules hyperpigmentées brunes, confluentes en une large plaque située entre la colonne vertébrale (plus

particulièrement les 4 premières vertèbres thoraciques) et les épaules (**fig. 8**).

Au cours de la NEM2B, les neuromes muqueux sont pathognomoniques et constants. Ils se caractérisent par un épaissement diffus ou nodulaire, douloureux, des lèvres, de la langue et de la cavité orale (face interne des joues, palais, gencives) (**fig. 9**).



**Fig. 8 :** Macule pigmentée de la partie haute et gauche du dos témoignant d'une amylose cutanée au cours de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A.



**Fig. 9 :** Neuromes muqueux linguaux au cours de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2B (coll. Roland Viraben, CHU Toulouse).

### Syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Sa transmission est autosomique dominante et le gène responsable *BHD* est un gène tumeur suppresseur qui code pour la folliculine, protéine impliquée dans les voies de signalisation AMPK (5'-AMP-activated protein kinase) et mTOR (mammalian target of rapamycin). Le syndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) associe des fibrofolliculomes, des tumeurs rénales, des atteintes pulmonaires kystiques et des pneumothorax spontanés.

Les lésions cutanées sont marquées par l'association de fibrofolliculomes, de trichodiscomes et d'acrochordons. Ces deux dernières tumeurs sont actuellement considérées comme des variantes cliniques et histologiques des fibrofolliculomes. Les fibrofolliculomes sont cliniquement caractérisés par de petites papules fermes, en dôme, de couleur ivoire ou chair, à surface lisse, de quelques millimètres de diamètre (**fig. 10**). Leur nombre varie de quelques



**Fig. 10 :** Fibrofolliculomes : papules blanches, en dôme, à surface lisse au cours du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.



**Fig. 11 :** Papules blanches et acrochordons du cou et du haut du tronc au cours du syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

papules à plus de 100 éléments. Ils siègent avec prédilection sur l'extrémité céphalique, en particulier le front, le nez, les joues, les pavillons auriculaires et les régions rétroauriculaires ainsi que les faces latérales du cou et le haut du tronc (**fig. 11**). Leur développement est le plus souvent noté au cours de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> décennie de la vie.

Le syndrome BHD comporte un risque accru de cancers rénaux (6 à 34 %).

### Léiomyomatoses familiales cutanées et utérines

Leur transmission est autosomique dominante et le gène responsable *FH* code pour la protéine fumarate hydratase, isoenzyme cytosolique et mitochondriale catalysant la transformation du fumarate en malate dans le cycle de Krebs.

L'atteinte cutanée est caractérisée par des léiomyomes. Il s'agit de petites papules ou de nodules de couleur chair à légèrement brunâtre ou rosée, de quelques millimètres à quelques cen-



**Fig. 12:** Papules et nodules de couleur brun-cuivrée d'une épaule témoignant de léiomyomes multiples au cours d'une léiomyomatose familiale (syndrome de Reed).

timètres de diamètre, fermes, érectiles, douloureux (90 %) à la pression, lors de l'exposition au froid ou plus rarement lors d'un traumatisme ou de l'exposition à la chaleur (**fig. 12**). Leur nombre varie de quelques éléments à plus d'une centaine.

Les léiomyomes cutanés sont répartis de façon diffuse et symétrique et siègent sur le tronc, les membres (où ils prédominent aux extrémités), la tête et le cou. Ils peuvent aussi être regroupés en plaque selon une topographie segmentaire chez des patients présentant également des léiomyomes cutanés diffus. L'âge moyen de survenue des léiomyomes cutanés est de 25 ans.

Les léiomyomatoses cutanées et utérines comportent un risque marqué de cancers rénaux (2 à 22 %), plus rarement de léiomyosarcome utérin.

### Syndrome de Bazex-Dupré-Christol

Il s'agit d'une génodermatose rare transmise sur un mode dominant lié à l'X. L'atrophodermie folliculaire (85 %) se localise électivement sur le dos des mains (**fig. 13**) et des pieds, sur le visage ainsi que sur les faces d'extension des coudes et des genoux. L'hypotrichose (85 %) du scalp est diffuse et précoce chez les hommes atteints. Les grains de



**Fig. 13:** Atrophodermie folliculaire du dos d'une main au cours du syndrome de Bazex-Dupré-Christol.



**Fig. 14:** Grains de milium multiples et périorbitaires au cours du syndrome de Bazex-Dupré-Christol.

milium sont rapportés dans 2/3 des cas. Ils se situent le plus souvent sur le visage et les oreilles, ainsi que sur les membres et le tronc (**fig. 14**).

Le développement de carcinomes basocellulaires est fréquent (1/3 des cas) et précoce, en moyenne entre 20 et 30 ans, avec une atteinte élective sur le visage.

### Scléroatrophie d'Huriez

Cette génodermatose de transmission autosomique dominante est caractérisée par une triade clinique :

- scléroatrophie acrale caractérisée par une sclérodactylie et une atrophie des éminences thénar et hypothénar, une accentuation des plis palmaires contrastant avec une disparition des dermatoglyphes (**fig. 15**);



**Fig. 15:** Syndrome sclérodermiforme des mains au cours du syndrome d'Huriez-Mennequier.

## Le dossier – Génomatoses prédisposant aux cancers



Fig. 16 : Dystrophie de la tablette unguéale du pouce avec onychorrhexie et encoche "en V" au cours du syndrome d'Huriez-Mennecier.

- kératodermie palmoplantaire diffuse, d'allure pavimenteuse, bien limitée aux paumes et aux plantes ;
- anomalies des ongles, à type de déformation en verre de montre, stries longitudinales et transversales, fissures, encoches en "V" (fig. 16).

Le risque ultérieur de développement de carcinomes épidermoïdes est estimé à 15 %. Ceux-ci se développent sur la peau atrophique des paumes et des doigts.

Leur survenue est précoce, en moyenne au cours de la 4<sup>e</sup> décennie.

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

### AMM européenne pour Kyntheum (brodalumab)

La Commission européenne a octroyé une autorisation de mise sur le marché au sein de l'Union européenne à Kyntheum (brodalumab), un nouveau médicament biologique destiné au traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes éligibles à un traitement systémique. Kyntheum est le premier traitement biologique qui cible de manière sélective le récepteur de l'IL-17A.

Kyntheum se différencie des thérapies existantes en se fixant de façon spécifique au récepteur des cellules de la peau, au lieu de cibler des médiateurs inflammatoires circulants. Le brodalumab bloque ainsi l'activité biologique de plusieurs cytokines IL17 pro-inflammatoires responsables de la formation des plaques de psoriasis.

Les études AMAGINE (AMAGINE 1-3) ont inclus 4 373 patients atteints de psoriasis modéré à sévère, soit la plus importante population étudiée à ce jour pour un programme de développement d'un nouveau traitement biologique contre le psoriasis. Lors de ces essais, plus de la moitié des patients (53-56 %) traités de manière continue par Kyntheum ont atteint un PASI 100 à 52 semaines. Les patients ont également constaté une amélioration de la qualité de vie relative à leur santé après 4 semaines de traitement par Kyntheum. Après 12 semaines de traitement, 7 patients sur 10 ont indiqué que le psoriasis n'altérait plus leur qualité de vie.

Les données des 3 grands essais cliniques AMAGINE randomisés et contrôlés ont montré que Kyntheum était bien toléré et présentait un profil de tolérance acceptable. Bien que des cas d'idées et de comportements suicidaires aient été signalés, aucun lien de causalité n'a été établi entre le traitement par Kyntheum et le risque accru d'idées et comportements suicidaires. Son lancement en Europe sera accompagné d'un programme de suivi de pharmacovigilance post-commercialisation afin d'enregistrer et suivre tout signalement d'événements liés à la tolérance.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire LEO Pharma

## ■ Le dossier – Génomodermatoses prédisposant aux cancers

# La consultation de conseil génétique en oncodermatologie : quand et pourquoi adresser les patients ?

**RÉSUMÉ :** La génétique a fait des progrès très importants et de nombreux gènes de prédisposition au cancer ont été identifiés, permettant de mettre en place, dans les familles concernées, un conseil génétique adapté et une prise en charge spécifique. Dans ce cadre, la consultation d'oncogénétique est une étape clé permettant l'information des familles, la réalisation éventuelle d'un diagnostic moléculaire et un conseil génétique adapté.

En oncodermatologie, les pathologies concernées sont la prédisposition au mélanome, le syndrome de Gorlin, le *Xeroderma pigmentosum*, le syndrome de Birt-Hogg-Dubé, la cylindromatose familiale, le syndrome de Ferguson-Smith et le syndrome de Muir-Torre.



**N. SOUFIR**  
Département de Génétique,  
Hôpital Bichat, HUPNVs, PARIS.

### ■ Rappels

#### 1. Altérations génétiques constitutionnelles

Les altérations génétiques sont des modifications du génome qui peuvent être localisées au sein d'un gène (mutations, délétions, insertions, réarrangements de grande taille) ou bien correspondre à de grands remaniements chromosomiques (perte/duplication d'un chromosome ou d'une partie d'un chromosome, translocation entre deux chromosomes). Elles peuvent ainsi être à l'origine de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse, particulièrement lorsqu'elles touchent des gènes impliqués dans les processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaires, à savoir les oncogènes, les gènes supprimeurs de tumeurs ou bien les gènes de réparation de l'ADN.

Dans l'immense majorité des cas, ces altérations génétiques sont acquises

au cours de la vie et concernent un nombre limité de cellules. On parle alors d'altérations somatiques apparaissant uniquement au sein des cellules tumorales (exemple : mutation de *BRAF* dans les mélanomes). Dans un certain nombre de cas toutefois, une mutation délétère, héritée, est présente dès la naissance, dans toutes les cellules de l'organisme, et peut jouer un rôle dans la survenue de cancers. On parle de prédisposition génétique, liée à la présence d'une altération constitutionnelle, correspondant à une augmentation du risque de cancer évaluée par rapport au risque moyen de la population générale. Il s'agit de situations où le quota de mutations nécessaires à la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse est atteint plus rapidement par rapport à la moyenne générale.

Ces situations, relativement peu fréquentes, doivent néanmoins retenir toute l'attention car, pour les personnes concernées, le risque de cancer devient



taltz<sup>®</sup>  
(ixékizumab)  
injectable

**REDÉCOUVRIR** ma peau  
**RETROUVER** le geste

# 1 injection/mois après la phase d'induction

Psoriasis en plaques modéré à sévère &

Rhumatisme psoriasique avec psoriasis en plaques modéré à sévère concomitant

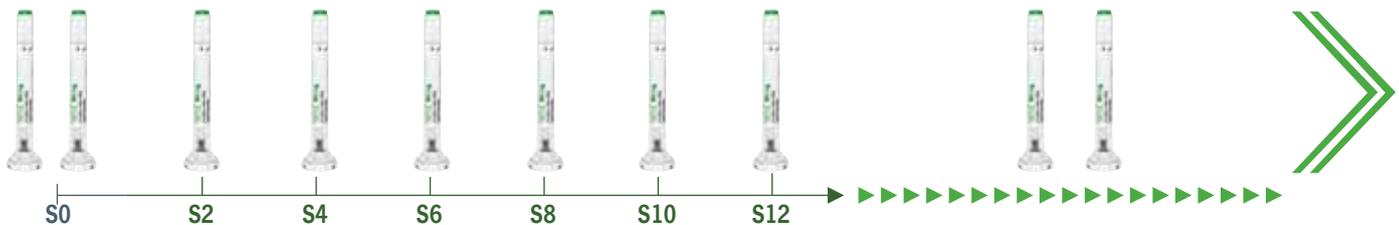
## INITIATION

## INDUCTION

(toutes les 2 semaines)

## ENTRETIEN

(toutes les 4 semaines)

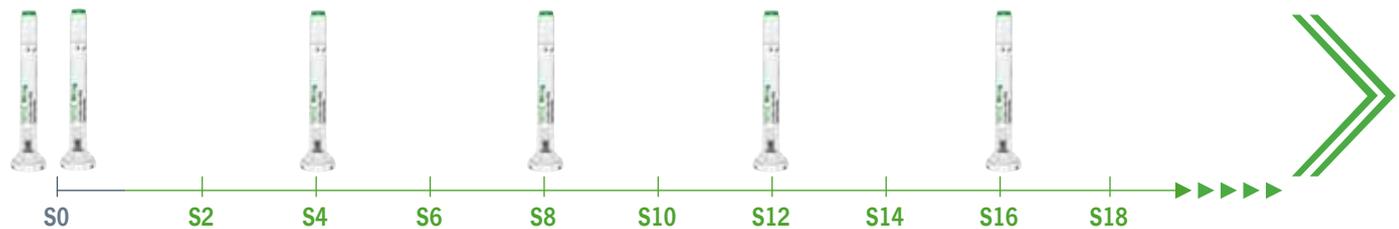


# 1 injection/mois après l'initiation

Rhumatisme psoriasique

## INITIATION

## TOUTES LES 4 SEMAINES



En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines

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

**PSORIASIS** - A 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. <sup>(2)</sup>

### 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). <sup>(1)</sup>

**RHUMATISME PSORIASIQUE** - Non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 26 janvier 2018 (demande d'admission à l'étude).

**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](http://www.lilly.fr)).

TALTZ® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2<sup>ème</sup> 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. <sup>(1)</sup>

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

## Le dossier – Génomodèles prédisposant aux cancers

très élevé et la maladie redoutée, d'autant plus qu'elle peut toucher d'autres membres de la famille. À ce jour, plus de 80 gènes de prédisposition génétique aux cancers ont été identifiés.

### 2. Oncogénétique

Près de 5 % des cancers diagnostiqués sont liés à la présence d'altérations génétiques constitutionnelles. Ces altérations, transmissibles à la descendance, peuvent être recherchées chez des personnes dont les antécédents médicaux, personnels et/ou familiaux sont évocateurs d'une forme héréditaire de cancer.

En France, le diagnostic de ces prédispositions est mis en œuvre dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique. Celui-ci s'organise autour de 139 sites de consultation, se répartissant dans 94 villes, sur l'ensemble du territoire (France métropolitaine et départements d'outre-mer). Il se compose par ailleurs de 25 laboratoires en charge de la réalisation des tests génétiques prescrits par les consultations. Cette structuration, adossant des laboratoires aux consultations d'oncogénétique, a pour objectif d'identifier les personnes prédisposées héréditairement au cancer, qu'il s'agisse de personnes malades (cas index) ou de membres non malades de leur famille (apparentés). Ces personnes sont alors orientées vers l'un des 17 programmes régionaux ou interrégionaux de suivi qui doivent leur proposer une prise en charge spécifique, basée sur la surveillance et/ou la chirurgie préventive, adaptée aux différents risques tumoraux associés à l'altération génétique identifiée.

### 3. Les prédispositions génétiques au cancer et le conseil génétique

Certaines formes de cancer sont liées à la présence d'une altération génétique constitutionnelle, c'est-à-dire présente dans toutes les cellules de l'organisme et transmissible à la descendance. Des signes cliniques sont évocateurs de ces formes héréditaires familiales et doivent

particulièrement motiver le médecin ou le clinicien à recourir à un conseil génétique spécialisé : excès de cas atteints de cancer d'un même type au sein d'une même branche parentale (paternelle ou maternelle), précocité de la survenue du cancer, formes bilatérales et multifocales pour les organes doubles. Les deux prédispositions génétiques les plus fréquentes sont le syndrome seins-ovaires et le syndrome de Lynch (prédisposition au cancer du colon sans polypose).

Le conseil génétique a plusieurs missions :

- identifier et caractériser la prédisposition génétique, réalisant parfois une aide au diagnostic ;
- informer le patient des risques pour lui-même et ses apparentés ;
- proposer un test génétique adapté après avoir délivré une information de bonne qualité ;
- proposer, en concertation avec le médecin traitant et les spécialistes d'organes, un suivi et une prise en charge personnalisés du patient ;
- identifier les sujets à haut risque dans la famille.

### Les prédispositions aux cancers rencontrées en dermatologie. Quand adresser un malade à une consultation d'oncogénétique ?

On rencontre plusieurs types de prédisposition aux cancers en dermatologie.

#### 1. Les prédispositions aux cancers dermatologiques

Il s'agit du mélanome, des carcinomes basocellulaires, des carcinomes épidermoïdes et des tumeurs des glandes sudorales.

#### ● La prédisposition monogénique au mélanome (fig. 1)

Elle est liée à des mutations des gènes majeurs, qui interviennent dans diffé-

rentes voies cellulaires. Cette prédisposition dite monogénique confère un très haut risque de mélanome. Plusieurs gènes sont concernés.

>>> Principalement les gènes *CDKN2A*, *CDK4*, gènes impliqués dans le cycle cellulaire [1, 2]. *CDKN2A* est le gène le plus fréquemment impliqué dans la prédisposition au mélanome puisque des mutations sont retrouvées dans 15-20 % des familles et chez 5 % des patients ayant développé plusieurs mélanomes. *CDKN2A* est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 9 et les mutations inactivatrices ont pour effet une accélération non régulée du cycle cellulaire.

>>> Les gènes impliqués dans la voie de la télomérase (*TERT*, *POT1*, *TERF2IP*, *ACD*), découverts plus récemment. La télomérase est un complexe multiprotéique responsable de la régulation de la longueur des télomères, régions situées à l'extrémité des chromosomes. La régulation de la taille des télomères est très importante dans le vieillissement cellulaire et joue également un rôle majeur dans la cancérogénèse. Des mutations germinales de ces composants favorisent le développement de certains cancers, notamment le mélanome [3].

>>> Les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Il s'agit principalement du gène *BAP1* (*BRCA1 associated protein-1*). Les mutations de *BAP1* prédisposent surtout au mélanome de la choroïde (mélanome ophtalmique), plus rarement au mélanome cutané, et sont responsables d'un phénotype et d'un syndrome particulier : le **syndrome *BAP1***.

Des mutations germinales inactivant le gène *BAP1*, un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 3p21, ont été initialement identifiées dans deux syndromes distincts. Wiesner *et al.* [4] ont décrit un syndrome caractérisé par de multiples tumeurs mélanocytaires cutanées atypiques et des mélanomes de la

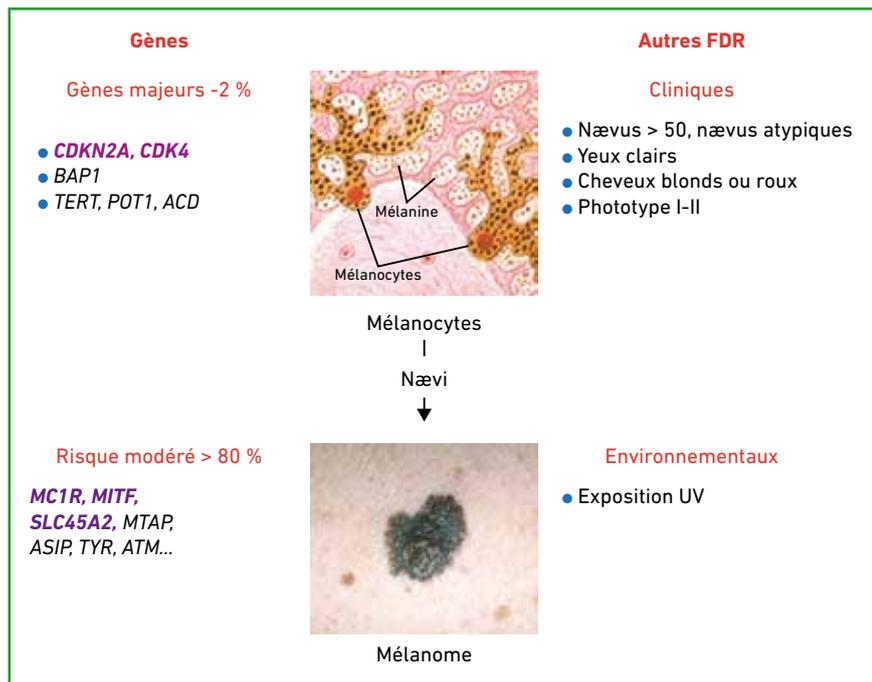


Fig. 1 : Facteurs de risque de mélanome.

choroïde. L'agrégation familiale des cancers associés au syndrome *BAP1* proposé a par la suite été élargie au mélanome cutané et à d'autres cancers, incluant méningiome, cholangiocarcinome, carcinome rénal (RCC) et carcinome basocellulaire. La diversité des cancers associés à *BAP1* suggère que la mutation inactivatrice peut donner naissance à différents types de tumeurs, en fonction de la présence d'autres gènes modificateurs encore inconnus. La première mutation *BAP1* récurrente a été récemment rapportée dans 3 familles de 2 continents. Une association de mélanomes de l'uvée et de mélanomes cutanés dans ces familles et la présence d'un seul cas de mésothéliome suggèrent que certaines mutations de *BAP1* prédisposent plus spécifiquement à certains sous-groupes de cancers.

Une caractéristique phénotypique cutanée observée chez les porteurs de mutations constitutionnelles de *BAP1* est la présence de multiples papules ou nodules de 0,2-1 cm de couleur rosée à brune : les tumeurs mélanocytaires intradermiques aty-

piques mutées *BAP1* (MBAITs), encore appelées "BAPomes". Ces lésions sont semblables mais histologiquement distinctes des nævus de Spitz et des tumeurs spitzoïdes atypiques.

Comme ces lésions apparaissent généralement à un âge plus jeune que les autres cancers, l'identification précise du phénotype pourrait alerter sur la possibilité d'une mutation de *BAP1* et conduire à une surveillance et à un dépistage des différents cancers. En présence de multiples BAPomes, l'exérèse d'une lésion avec analyse anatomopathologique pour immunomarquage avec un anticorps anti-*BAP1* est indiquée, la présence d'une perte d'expression de la protéine au sein de la lésion mélanocytaire devant conduire à une consultation d'oncogénétique et à la recherche de mutation constitutionnelle du gène *BAP1* chez le patient. En cas d'identification d'une mutation constitutionnelle de *BAP1*, un conseil génétique est réalisé. Une surveillance dermatologique est recommandée tous les 6 mois, ainsi qu'une surveillance ophtalmologique (fond d'œil

annuel) et rénale (IRM ou échographie rénale à partir de 40 ans) chez les patients majeurs porteurs de la mutation.

■ Les mutations de ces gènes majeurs confèrent un très haut risque de mélanome, avec une pénétrance variable pouvant aller de 30 à 80 %, la pénétrance étant la probabilité de développer un mélanome sachant que l'on est porteur de la mutation.

■ Dans le cadre de la prédisposition au mélanome, les recommandations actuelles pour adresser un malade suspect de prédisposition monogénique (gène majeur) sont la présence d'au moins 2 cas de mélanomes dans la famille et la présence d'au moins 2 mélanomes cutanés invasifs chez un même patient. Fait important, un mélanome peut être remplacé par un cancer du rein, un cancer du pancréas, un mélanome de la choroïde, un mésothéliome ou une tumeur du système nerveux central.

#### ● La prédisposition multifactorielle au mélanome concerne 90 % des mélanomes

Elle implique plusieurs facteurs de risque :

- cliniques : phototype I-II, nombre important de nævus (> 50), présence de nævus atypiques, yeux de couleur claire (bleus-gris > verts-noisette), cheveux clairs (roux > blonds-châtains clairs), peau claire ;
- environnementaux : coups de soleil dans l'enfance, notamment avec bulles ;
- génétiques.

Ces facteurs de risque génétiques sont partagés par une fraction plus ou moins importante de la population et confèrent des risques de mélanomes très variables (*Odds ratios* de 1,1 à 6). Les facteurs de risque génétiques les plus importants sont :

- le gène *MC1R* (récepteur de type 1 à la mélanocortine), impliqué dans la régulation de la synthèse de mélanine et dont certains variants sont associés aux

## Le dossier – Génomatoses prédisposant aux cancers

cheveux roux et augmentent fortement le risque de mélanome ;  
 – le gène *SLC45A2*, gène d'albinisme dont il existe un variant protecteur diminuant fortement le risque de mélanome [5] ;  
 – le gène *MITF*, gène clé impliqué dans le développement du mélanocyte et dont une mutation (E318K) a été montrée comme augmentant le risque de mélanome par un facteur 2 ou 3 [6] ;  
 – un polymorphisme situé sur le chromosome 9, proche des gènes *MTAP* et *CDKN2A*.

La prise en compte simultanée de l'ensemble de ces facteurs permet de calculer un score de risque de mélanome. Cela est réalisable en pratique clinique quotidienne par un test appelé MELAPRED (pour *MELANoma PREDiction*) qu'il est possible de prescrire en cabinet libéral et à l'hôpital. Ce test a été développé au cours d'un partenariat entre l'APHP, l'Inserm et une start-up innovante [7].

### ● La prédisposition monogénique aux carcinomes cutanés

Elle concerne principalement 4 formes : le syndrome de Gorlin, le *Xeroderma pigmentosum*, le syndrome de Ferguson-Smith et la cylindromatose.

Ces pathologies ont été développées dans les chapitres précédents. Les signes d'alerte sont la survenue précoce de carcinomes cutanés multiples, une photosensibilité, une atteinte oculaire, l'apparition de cylindromes ou de trichoblastomes multiples, le développement rapide de kératoacanthomes, *a fortiori* lorsque ces manifestations ont un caractère familial.

### 2. Les prédispositions à d'autres cancers

Quant aux prédispositions à d'autres cancers pour lesquelles les signes dermatologiques sont des signes d'alerte, elles concernent principalement les cancers du colon et du rein. Ces formes

<b>Critères majeurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Carcinomes basocellulaires (CBC) multiples et/ou CBC &lt; 30 ans</li> <li>● Kystes odontogéniques</li> <li>● Pits palmoplantaires ≥ 3</li> <li>● Calcification cérébrale (faux du cerveau ++)</li> <li>● Histoire familiale de Gorlin</li> </ul>
<b>Critères mineurs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anomalies congénitales du squelette : vertèbres, côtes</li> <li>● Macrocéphalie</li> <li>● Dymorphie faciale : hypertélorisme, bosses frontales</li> <li>● Fibrome cardiaque ou ovarien</li> <li>● Médulloblastome, méningiome</li> </ul>
Gorlin = 2 critères majeurs ou 1 critère majeur + 2 critères mineurs	

Tableau 1 : Critères cliniques et paracliniques de la nævomatosose basocellulaire (syndrome de Gorlin).

concernent le syndrome de Muir-Torre et le syndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Le **syndrome de Muir-Torre** est une variante du syndrome de Lynch avec atteinte cutanée. On doit y penser systématiquement en présence d'un ou plusieurs adénomes sébacés ou carcinomes sébacés, et ce d'autant plus qu'il existe des antécédents personnels ou familiaux de polypes ou de cancers du colon. Peuvent également s'y associer des kératoacanthomes. La recherche d'instabilité microsatellite au niveau d'une lésion cutanée ou d'une tumeur colique est la première étape dans la démarche du conseil génétique, la présence d'une instabilité devant conduire à la recherche de mutation constitutionnelle du gène *MSH2* impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN.

Le diagnostic de syndrome de **Birt-Hogg-Dubé** repose sur la triade fibrofolliculomes cutanés-pneumothorax-prédisposition au cancer du rein (*voir chapitre précédent*). Le gène en cause est la folliculine, qui joue un rôle important dans la voie mTOR.

### 3. Les formes syndromiques

Concernant les formes syndromiques, il existe un cortège d'autres manifestations (cutanées, mais touchant aussi d'autres organes) qui sont elles-mêmes des signes d'appel pour l'identification de ces formes de prédisposition au can-

cer (le syndrome de Birt-Hogg-Dubé est un exemple caractéristique).

Il s'agit du **syndrome de Gorlin** (ou **nævomatose basocellulaire**), déjà évoqué dans les chapitres précédents. L'association d'une prédisposition tumorale à des stigmates malformatifs est caractéristique de ce syndrome [8]. La présence d'au moins 2 critères majeurs parmi les suivants (carcinomes basocellulaires multiples, kystes odontogéniques, pits palmoplantaires, calcifications de la faux du cerveau, antécédent familial de Gorlin), ou bien la présence d'un critère majeur et d'au moins 2 critères mineurs (principalement des malformations osseuses, **tableau 1**), signe le diagnostic de syndrome de Gorlin. Les 3 gènes les plus fréquemment impliqués sont *PTCH1* (*patched 1*), *PATCHED2* (*patched 2*) et *SUFU*, dont les mutations sont souvent associées à la survenue d'un médulloblastome.

Quant au **syndrome de Birt-Hogg-Dubé**, il a déjà été abordé à plusieurs reprises.

### La consultation d'oncogénétique

La consultation d'oncogénétique est une étape fondamentale dans le cadre du conseil génétique. Elle peut être réalisée par tout médecin ayant acquis une formation en oncogénétique (médecin généraliste ou spécialiste

d'organe), ou par un médecin spécialisé en oncogénétique.

### 1. Les étapes de la consultation

Les différentes étapes de la consultation sont les suivantes :

- établissement d'un arbre généalogique où seront répertoriés l'ensemble des cancers (pas seulement dermatologiques) survenus au sein de la famille, en précisant leur siège, leur nature histologique et les âges de survenue. Cette étape permettra au mieux d'évaluer le mode de transmission (dominant, récessif) – et de poser l'indication ou non d'un test moléculaire – et d'évaluer le risque de cancer dans la famille ;
- information du patient sur les connaissances actuelles concernant les gènes impliqués, les modalités de diagnostic moléculaire et les conséquences des résultats de la prise en charge du patient et de ses apparentés ;
- proposition d'un test moléculaire ;
- prélèvement et signature d'un consentement éclairé ;
- respect du secret médical et du droit de ne pas savoir ;
- proposition d'une aide psychologique si nécessaire.

### 2. Mise en évidence de signes cliniques

Cette consultation s'attachera également à mettre en évidence certains signes cliniques pouvant orienter vers une forme de prédisposition particulière.

#### ● Recherche de signes évocateurs du syndrome de Gorlin

- carcinomes basocellulaires multiples ;
- pits palmoplantaires, mieux visibles après avoir laissé les mains tremper dans l'eau tiède ;
- recherche d'une dysmorphie faciale : hypertrophie des bosses frontales, prognathisme, élargissement de la racine du nez, gigantisme ;
- antécédents de kystes odontogéniques (une prescription de panoramique dentaire sera effectuée si nécessaire) ;

– recherche de malformation osseuse : scoliose, brachymétopie... Un bilan radiographique minimal du squelette – radiographie du crâne et du rachis – sera réalisé.

#### ● Recherche de signes évocateurs de syndrome de Birt-Hogg-Dubé

Recherche de fibrofolliculomes : petites papules couleur chair situées sur le visage, le cou et le tronc. Une manifestation clinique équivalente est la présence de multiples acrochordons, très proches cliniquement des *Molluscum pendulum* et présents sur les faces latérales du cou. Un scanner thoracique et une IRM rénale seront réalisés afin de rechercher des bulles d'emphysème et/ou une tumeur rénale [9].

#### ● Recherche d'une photosensibilité, de poikilodermie, d'une lentiginose, de kératoses actiniques, de signes oculaires (conjonctivite...) évocateurs d'un Xeroderma pigmentosum.

### 3. Rendu du résultat et conseil génétique dans les principales pathologies

Après un délai variable (plusieurs semaines ou mois), le patient est revu en consultation d'oncogénétique et le résultat de l'analyse moléculaire lui est rendu. En présence d'une mutation, un second prélèvement de confirmation est réalisé afin de s'affranchir de tout risque d'erreur.

Deux cas sont alors à distinguer :

#### ● Identification d'une mutation pathogène chez le proposant dans l'un des gènes de prédisposition

Cela a deux conséquences : une prise en charge spécifique et le dépistage des apparentés porteurs de la mutation. Un diagnostic présymptomatique doit être proposé aux apparentés afin de mettre en place un dépistage et une prise en charge spécifique adaptée à la pathologie.

Ce diagnostic ne peut être réalisé que par un médecin généticien dans le cadre d'une équipe multidisciplinaire.

>>> Dans le cas d'une mutation d'un gène majeur de **prédisposition au mélanome**, une surveillance dermatologique à vie est recommandée, tous les 6 mois, au mieux à l'aide d'outils spécifiques (dermoscopie, Fotofinder) afin de détecter tout mélanome débutant. Une photoprotection maximale sera préconisée (lunettes, écran à fort indice, T-shirt anti-UV, port de chapeau et de lunettes...) [10].

Une surveillance spécifique sera en outre mise en place :

- en cas de mutation de *BAP1* : surveillance annuelle du fond d'œil et surveillance rénale annuelle par imagerie après 40 ans du fait des surrisques de mélanome de la choroïde et de tumeur rénale ;
- en cas de mutation de *CDKN2A* et d'antécédent de cancer du pancréas dans la famille, une surveillance du pancréas par IRM et écho-endoscopie dès l'âge de 45 ans doit être mise en place chez les porteurs de la mutation associée à l'arrêt impératif du tabac ;
- un test présymptomatique sera proposé aux apparentés majeurs afin d'identifier les porteurs de la mutation. Attention, l'absence de mutation chez un apparenté ne signifie pas absence de risque ! Ce risque pourra être évalué au mieux par l'étude des facteurs de risque cliniques et des facteurs de risque génétiques impliqués dans la prédisposition multifactorielle (*cf. ci-dessus*).

>>> Identification d'une mutation dans l'un des gènes du **syndrome de Gorlin** : la prise en charge est multidisciplinaire (dermatologue, chirurgien plasticien, prise en charge psychologique...). Le diagnostic présymptomatique doit être proposé aux apparentés, et ce dès l'enfance afin d'adapter la prise en charge le plus précocement possible. Un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut, dans certains cas, être discuté dans le

## Le dossier – Génomatoses prédisposant aux cancers

cadre d'équipes spécialisées. L'absence de mutation chez un apparenté élimine tout risque d'atteinte. À l'inverse, sa présence (confirmée lors d'un second prélèvement) doit conduire à la réalisation d'un bilan, à la mise en place d'une photoprotection efficace et à une prise en charge multidisciplinaire.

>>> Identification de mutations dans l'un des gènes du *Xeroderma pigmentosum* : selon le gène muté, le tableau clinique sera plus ou moins grave. Les formes les plus fréquentes sont le XPC avec atteinte débutant précocement dans l'enfance, le XPA avec atteinte neurologique quasi constante et le XP variant (gène *POLH*) de début tardif. Le risque de récurrence est de 25 % car il s'agit d'une maladie autosomale récessive. La prise en charge est multidisciplinaire (dermatologique, chirurgicale, neurologique, psychologique). Un diagnostic prénatal peut être proposé en cas de nouvelle grossesse.

### ● Absence de mutation identifiée chez le cas index ou posant

Cela n'élimine pas tout risque génétique car il peut s'agir d'une mutation non

détectée par les techniques actuelles, ou bien d'une mutation sur un autre gène non encore identifié, notamment dans le mélanome familial. Une surveillance dermatologique annuelle et une photoprotection doivent donc impérativement être mises en place chez les apparentés, à une fréquence adaptée à la présence d'autres facteurs de risque.

### BIBLIOGRAPHIE

1. KAMB A, SHATTUCK-EIDENS D, EELES R *et al.* Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet*, 1994;8:23-26.
2. ZUO L, WEGER J, YANG Q *et al.* Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma. *Nat Genet*, 1996;12:97-99.
3. READ J, WADT KA, HAYWARD NK. Melanoma genetics. *J Med Genet*, 2016; 53:1-14.
4. WIESNER T, OBENAUER AC, MURALI R *et al.* Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet*, 2011;43:1018-1021.
5. GUEJ M, BOURILLON A, COMBADIÈRES C *et al.* Variants of the MATP/SLC45A2 gene are protective for melanoma in the French population. *Hum Mutat*, 2008; 29:1154-1160.
6. BERTOLOTTO C, LESUEUR F, GIULIANO S *et al.* A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature*, 2011;480:94-98.
7. APM news du 28/09/2017. L'APHP propose le test de prédisposition au mélanome Melapred.
8. JOHN AM, SCHWARTZ RA. Basal cell naevus syndrome: an update on genetics and treatment. *Br J Dermatol*, 2016; 174:68-76.
9. SCHMIDT LS, LINEHAN WM. Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Nat Rev Urol*, 2015;12:558-569.
10. AVRIL MF, BAHADORAN P, CABARET O *et al.* [Recommendations for genetic testing and management of individuals genetically at-risk of cutaneous melanoma]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142: 26-36.

L'auteur est fondateur et conseiller scientifique de la société Genepredict.

### AAD 2018 : le traitement par Taltz (ixékizumab) améliore l'impact du psoriasis génital sur l'activité sexuelle

Le laboratoire Lilly a annoncé que les patients atteints de psoriasis génital modéré à sévère traités par Taltz (ixékizumab) avaient rapporté une diminution de l'impact de leur affection sur leur activité sexuelle supérieure à celle du placebo au bout de 12 semaines de traitement. Les résultats de l'essai de phase IIIb ont fait l'objet d'une présentation orale à l'occasion de la réunion annuelle de l'AAD (*American Academy of Dermatology*) qui s'est déroulée du 16 au 20 février à San Diego (Californie).

Dans cette étude, les 149 patients atteints de psoriasis génital modéré à sévère ont été randomisés pour recevoir Taltz (80 mg toutes les 2 semaines après une dose initiale de 160 mg) ou un placebo. L'impact du psoriasis génital sur l'activité sexuelle a été mesuré à 12 semaines à partir des résultats déclarés par les patients. Taltz s'est avéré supérieur au placebo dès la 1<sup>re</sup> semaine sur la limitation de la fréquence de l'activité sexuelle due au psoriasis génital ( $p < 0,05$ ) et dès la 2<sup>e</sup> semaine sur les difficultés sexuelles dues aux symptômes cutanés ( $p < 0,001$ ).

En avril 2016, la Commission européenne avait émis un avis favorable concernant Taltz (ixékizumab) pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique. En janvier 2018, Taltz a également été approuvé dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif, seul ou en association avec le méthotrexate, chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs).

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Lilly

## Fiche pratique

# Fiche de dermoscopie n° 8

### Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 44 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Elle a plusieurs antécédents familiaux de mélanome et a elle-même eu 4 mélanomes (index micrométrique de 0,3 à 0,5 mm) mais elle n'est porteuse d'aucune mutation prédisposant à ce cancer identifiée à ce jour.

Elle est suivie régulièrement en photographie corporelle totale et en dermoscopie numérique. Elle est légitimement inquiète pour ses lésions pigmentées et vous demande, à nouveau, votre avis à propos de cette lésion présente sur sa cuisse depuis quelques années mais récemment devenue un peu sensible alors qu'elle était au départ totalement asymptomatique ; elle était initialement plane mais le relief constaté ce jour n'est pas récent.

À l'examen (*fig. 1 et 2*), la lésion est effectivement légèrement sensible lors de la pression. Après vérification, elle est présente depuis le début de sa surveillance en photographie corporelle totale il y a 4 ans mais elle n'avait pas fait l'objet d'un enregistrement en dermoscopie numérique lors des précédents examens car considérée jusqu'ici comme "non mélanocytaire".

Le reste de l'examen cutané ne retrouve aucune autre lésion similaire, les cicatrices d'exérèse des mélanomes (et de quelques nævus) sont normales. Quelques nævus pigmentaires non suspects et stables en dermoscopie numérique sur le tronc et les membres sont retrouvés. À l'examen général, il n'y a pas de signe de dissémination des mélanomes précédemment traités.

La patiente souhaite "ne prendre aucun risque" et "faire retirer cette lésion au moindre doute".

L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) est présenté sur la *figure 3*.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?



Fig. 1.



Fig. 2.

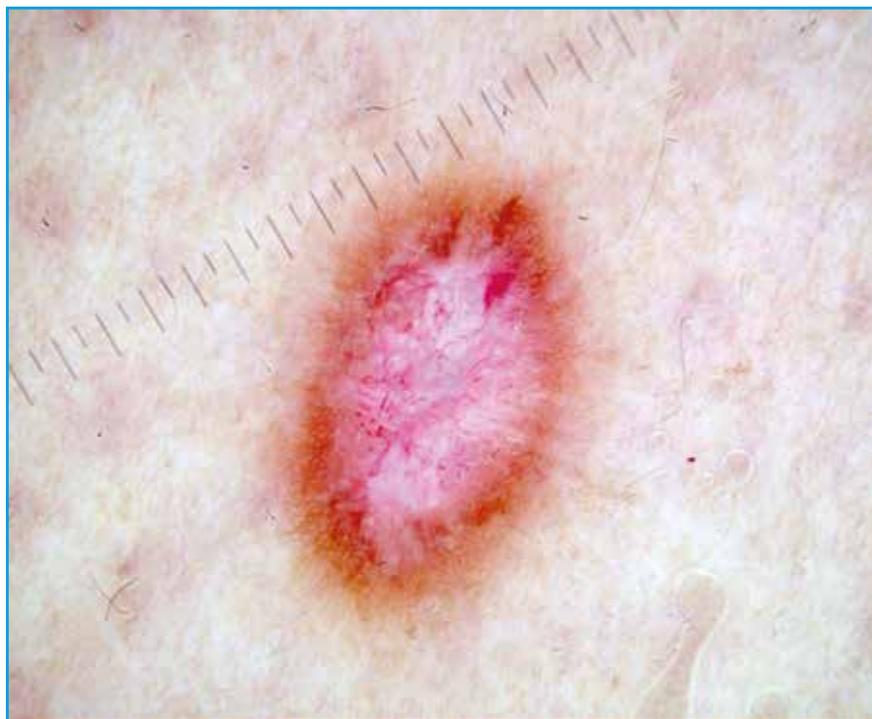


Fig. 3.

## Fiche pratique

### Solution

#### Quel est votre diagnostic ?

Il s'agit d'un dermatofibrome (encore appelé "histiocytofibrome"), ce que confirme la palpation d'un nodule ferme bien limité, enchâssé dans le derme ("fibrome en pastille"), bien mobile par rapport aux plans sous-jacents (**fig. 4**)



Fig. 4.

#### Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Le diagnostic dermoscopique de dermatofibrome est suffisamment assuré par la combinaison examen dermoscopique-palpation pour permettre une abstention malgré le contexte.

### Commentaires

Sur l'image dermoscopique (**fig. 5**), on observe :

- Une fine réticulation périphérique (**flèches bleues**). En effet, le dermatofibrome, comme le mamelon surnuméraire, est une exception à la règle indiquant que la présence d'une réticulation "en nid d'abeilles" est le signe d'une lésion mélanocytaire (**cf. fiche de dermoscopie n° 2**).

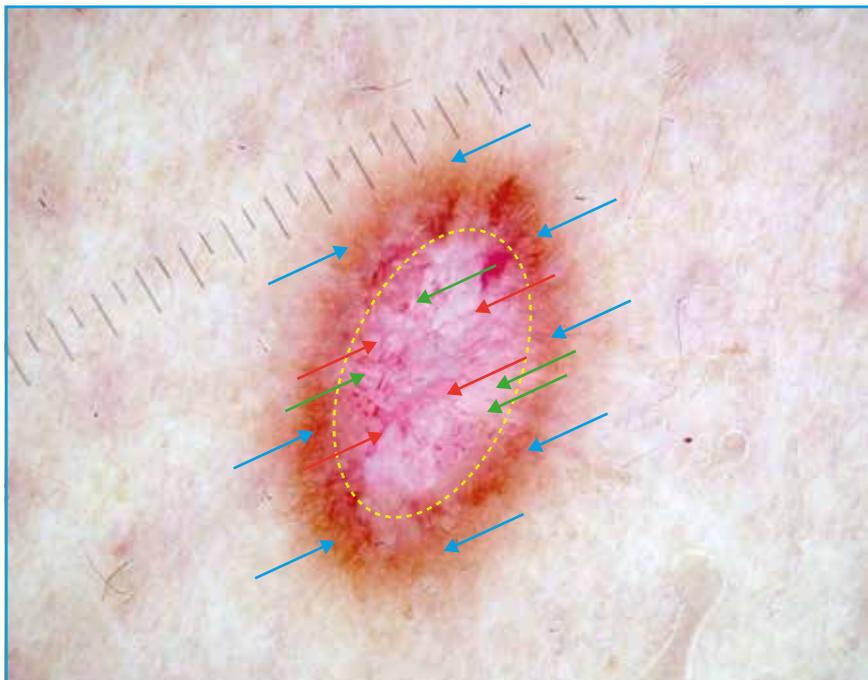


Fig. 5.

- Au centre (**entourée par les pointillés jaunes**), on observe une zone "sans structure" claire, de dépigmentation pseudo-cicatricielle, c'est-à-dire de couleur plus pâle que la peau alentour.

- Au sein de cette zone de dépigmentation pseudo-cicatricielle, on observe quelques lignes blanches et brillantes (encore appelées "chrysalides") ici malgré tout, comme souvent, mal visibles (**flèches vertes**).

- Le patron vasculaire (**flèches rouges**) observé au centre de cette lésion est multi-composé avec présence de télangiectasies arborescentes, de points et globules, et de vaisseaux linéaires et irréguliers.

L'ensemble est symétrique dans ses contours, et c'est beaucoup plus impor-

tant en analyse sémiologique dermoscopique, présente aussi une bonne symétrie de contenu (structures identiques présentes dans les 4 quadrants de la lésion) : absence de "chaos" architectural en faveur d'une lésion bénigne.

On l'a vu plus haut, la palpation\*, indispensable pour confirmer la démarche d'analyse sémiologique, confirme le diagnostic.

\*Robert Degos (1904-1987) : "Quand on palpe, c'est qu'on ne sait pas", comme quoi tout le monde peut en dire...

# Le diagnostic dermoscopique du dermatofibrome

**L. THOMAS**

Service de Dermatologie,  
Centre hospitalier Lyon Sud,  
Université Lyon 1,  
Centre de recherche sur le cancer de LYON.

Le diagnostic clinique du dermatofibrome est le plus souvent facile devant une lésion légèrement palpable, enchâssée dans le derme, plus ou moins pigmentée, à consistance ferme, bien mobile par rapport aux tissus sous-jacents et couverte d'un épiderme non érodé lisse, souvent brillant. Il siège le plus souvent sur les membres et serait plus fréquent chez les femmes. Il n'est pas exclu que certaines lésions puissent être consécutives à un traumatisme mineur ou à un processus inflammatoire transitoire (piqûre d'insecte, poil incarné, lésion de grattage...).

Dans la majorité des cas, la dermoscopie n'est pas nécessaire pour suggérer le diagnostic même si, comme dans le cas introductif, elle apporte indubitablement des arguments supplémentaires à l'approche sémiologique. Certains cas sont toutefois de diagnostic difficile, en particulier celui des formes très pigmentées, des formes anétodermiques, des lésions précoces non palpables ou du dermatofibrome anévrysmal dont la présentation clinique peut être très inquiétante.

Enfin, quelques diagnostics différentiels dermoscopiques du dermatofibrome, comme le mélanome régressif, le basocellulaire plan cicatriciel et le dermatofibrosarcome protubérant (DFSP de Darier et Ferrand) sont à bien connaître.

## Les principaux patrons dermoscopiques classiques du dermatofibrome

Le tableau dermoscopique du dermatofibrome comprend une combinaison de symptômes (réseau pigmenté, dépigmentation pseudo-cicatricielle, réseau dépigmenté, plages pigmentées) qui permet de définir 6 patrons principaux. Les 5 premiers ne présentent pas de désordre architectural et montrent une bonne symétrie de contenu en faveur d'une tumeur bénigne. Le 6<sup>e</sup>, atypique, est retrouvé en particulier dans le dermatofibrome anévrysmal de diagnostic très difficile.

### 1. Réticulation périphérique et centre "cicatriciel"

Comme dans le cas introductif, c'est le patron dermoscopique "prototype" le plus fréquemment observé dans le dermatofibrome puisqu'on le retrouve dans près de 60 % des cas. Il se compose (*fig. 3 et 6*) d'une fine réticulation brune périphérique et d'un aspect de dépigmentation dite "pseudo-cicatricielle" centrale plus pâle – ou au moins aussi pâle – que la peau avoisinante. La réticulation "en nid d'abeilles" est indistinguable de celle des lésions mélanocytaires (*cf. fiche n° 2*), elle est régulière, plus ou moins foncée en fonction du phototype du patient. Le "patch" blanc sans structure central est placé au centre géométrique de la lésion; ses limites périphériques sont hérissées et en son centre on peut voir, seulement en lumière polarisée, des structures linéaires blanches et brillantes ("chrysalides") tantôt parallèles les unes aux autres, tantôt perpendiculaires. Elles traduisent un processus de fibrose dermique et sont donc non spécifiques puisqu'observées dans tous les proces-

**N.B. technique:** Il est important de noter dans ce chapitre introductif que les modalités d'examen modifient de manière importante les éléments sémiologiques observés, en particulier dans le dermatofibrome. L'examen dermoscopique en lumière polarisée, qui visualise mieux les structures les plus profondes de la peau, permet de mieux voir les structures constituantes du dermatofibrome qui est une lésion principalement dermique. Notons que les lignes blanches brillantes (encore appelées "chrysalides") ne sont visibles qu'en lumière polarisée et que la réticulation "en négatif" se voit également bien mieux en lumière polarisée. Les appareils polarisés "non contact" permettront enfin de bien mieux voir les vaisseaux.

Comme on l'a vu dans les *fiches n° 3, 6 et 7* et le verra dans les fiches suivantes, il apparaît donc important de pouvoir disposer d'appareils de dermoscopie hybrides permettant les deux modes d'illumination pour s'adapter aux différentes situations cliniques.

sus avec remaniement inflammatoire du derme, y compris les mélanomes de type SSM et LMM d'évolution prolongée avec phénomènes de régression partielle. On peut aussi percevoir des images vasculaires au sein de cette partie blanche centrale (*cf. infra*).



Fig. 6.

## I Fiche pratique

### 2. Forme réticulée

Les dermatofibromes récents, souvent plans, parfois anétodermiques, peuvent ne présenter que la réticulation régulière sans autre symptôme dermoscopique associé (*fig. 7*). Sans la palpation, le diagnostic différentiel avec un nævus réticulaire peut être très difficile. Toutefois ces lésions étant monochromes,

mono-composées et symétriques, le risque de confusion avec une tumeur maligne n'existe quasiment pas.

### 3. Réticulation périphérique avec réseau dépigmenté (dit "en négatif")

Dans cette forme (*fig. 8*), la dépigmentation centrale est marquée par des lignes blanches brillantes dépigmentées s'or-

ganisant de manière orthogonale et créant une réticulation dépigmentée encore appelée "réseau en négatif" ou "réticulation inversée". Cette image traduit également la présence de fibrose dermique, elle n'est donc pas spécifique du dermatofibrome puisque observée notamment dans les nævus et tumeurs de Spitz et dans certains mélanomes. Toutefois, ici, l'association avec une fine réticulation périphérique dans un ensemble bien symétrique, sans désordre architectural, avec le plus souvent une palpation évocatrice, permet un diagnostic facile.



Fig. 7.

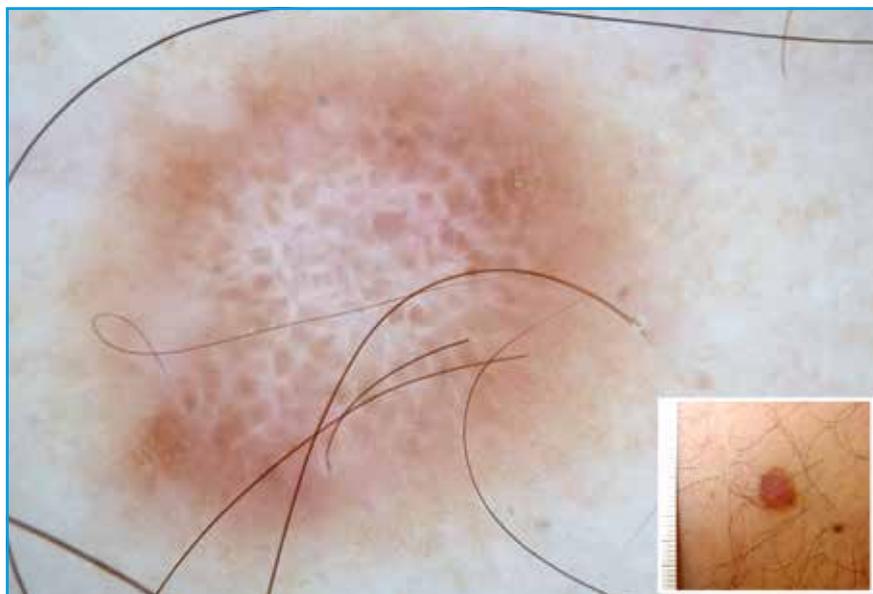


Fig. 8.

### 4. Forme dépigmentée

Dans cette variante (*fig. 9*), seule la partie dépigmentée est présente ; elle n'est pas différente de celle observée dans la forme "prototype" : dépigmentation pseudo-cicatricielle, lignes blanches et brillantes, présence de vaisseaux, bords hérissés. Mais le diagnostic est moins aisé du fait de l'absence de la composante pigmentée périphérique et la biopsie parfois nécessaire pour éliminer, par exemple, un carcinome sclérodermique.

### 5. Forme pigmentée sans structure ("homogène")

Ici, la lésion paraît pigmentée, sans structure réticulaire identifiable (*fig. 10*). Parfois, quelques lignes blanches et brillantes peuvent être visibles et, même quand la palpation est caractéristique, le diagnostic différentiel peut être difficile avec le DFSP de Darier et Ferrand en cas de lésion de grande taille (*fig. 11*).

### 6. Forme atypique polychrome avec désordre architectural

Alors que les 5 patrons précédents se caractérisaient par un relatif ordre architectural, dans cette forme les éléments sémiologiques multiples décrits dans les patrons précédents sont disposés de manière asymétrique (*fig. 11*). S'y associent des éléments purpuriques et ecchymotiques pour

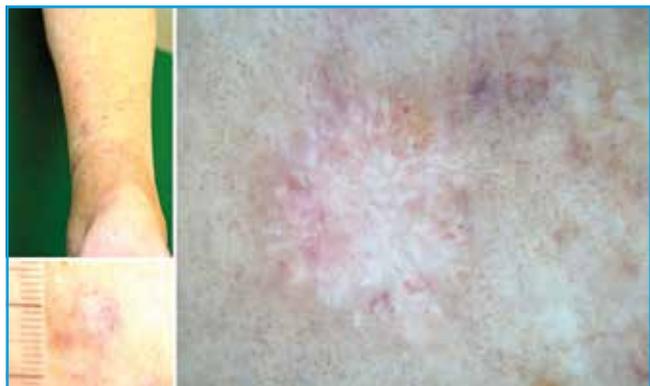


Fig. 9.



Fig. 11.

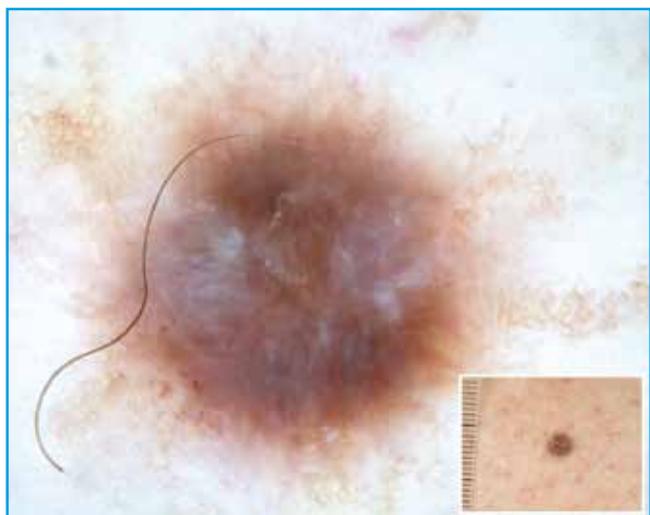


Fig. 10.



Fig. 12.

aboutir à une polychromie marquée et finalement à des images “chaotiques” très suspectes (**fig. 12**). Le plus souvent, ces formes atypiques ne peuvent être diagnostiquées sans l’aide de l’examen histopathologique et constituent souvent une “bonne surprise histologique” alors qu’on avait évoqué en première hypothèse un mélanome nodulaire ou un sarcome.

Elles correspondent généralement à la forme anévrysmale du dermatofibrome. Dans de rares cas, l’évolution d’une lésion à patron plus “classique” vers cette forme atypique (**fig. 13 : même lésion photographiée 2 fois à 1 an d’intervalle**) peut permettre de suspecter (sans l’affirmer) ce diagnostic.



Fig. 13.

## I Fiche pratique

### Les patrons vasculaires et signes dermoscopiques plus rares du dermatofibrome

Lorsque les lésions cutanées sont cliniquement pigmentées, l'analyse sémiologique des images vasculaires revêt un intérêt marginal. Toutefois, dans la partie moins pigmentée des dermatofibromes, la présence de vaisseaux (mieux visibles depuis que l'on fait un usage plus fréquent de la dermoscopie sans contact) peut troubler le débutant.

Certains éléments sémiologiques moins habituels peuvent également être rencontrés dans un certain nombre de cas de dermatofibromes

#### 1. Vaisseaux papillaires (en points et globules ou en "épingle à cheveux")

Les vaisseaux les plus souvent observés dans la zone centrale achromique des dermatofibromes sont en points et globules (*fig. 14 : sur la grande image dermoscopique sans pression alors que la petite image avec pression permet de retrouver le patron "prototype"*).



Fig. 14.

## POINTS FORTS

- Dans la majorité des cas, le diagnostic du dermatofibrome est facile et repose sur la combinaison d'une palpation\* évocatrice et l'observation dermoscopique d'une lésion :
  - symétrique et ordonnée architecturalement ;
  - le plus souvent composée d'une zone périphérique finement réticulée et d'un centre dépigmenté "pseudo-cicatriciel" ;
  - des lignes blanches et brillantes peuvent être observées dans la partie centrale ;
  - une réticulation "en négatif" blanche peut être présente au centre ;
  - des vaisseaux papillaires mais parfois aussi de type sous-épidermique sont volontiers observés au centre.
- Des variantes réticulaires, exclusivement dépigmentées ou de pigmentation homogène, sont observées. Elles ne posent pas de problème lorsqu'elles sont parfaitement ordonnées architecturalement et que la palpation\* est évocatrice.
- La variante anévrysmale du dermatofibrome est de diagnostic clinico-dermoscopique extrêmement difficile du fait de son désordre architectural et de sa polychromie.
- Certains mélanomes régressifs et certains carcinomes basocellulaires plans cicatriciels peuvent mimer la silhouette dermoscopique d'un dermatofibrome mais, en règle générale, la présence d'autres éléments sémiologiques permet le diagnostic.

Il s'agit des vaisseaux papillaires observés perpendiculairement à leur grand axe et donc prenant un aspect de points rouges plus ou moins larges en fonction de leur état de vasodilatation.

Lorsque ces vaisseaux des papilles sont observés parallèlement à leur axe – ce qui n'est possible que dans des lésions présentant un certain relief – ils ont alors un aspect en forme de boucle serrée en "épingle à cheveux". Alors, la combinaison au sein de la même lésion de la vision transversale et parallèle de ces vaisseaux papillaires fait le plus souvent coexister vaisseaux globulaires et vaisseaux en "épingle à cheveux" (*fig. 15*).

#### 2. Télangiectasies arborescentes

Il s'agit des vaisseaux des plexus horizontaux sous-épidermiques rendus plus visibles par transparence du fait de l'atro-

phie “cicatricielle” de la zone centrale du dermatofibrome. Contrairement à la situation du carcinome basocellulaire (*cf. fiche de dermoscopie n° 6*), ils ne sont pas dilatés et donc moins visibles (*fig. 3*).

### 3. Vascularisation polymorphe et/ou atypique

Dans certains cas, il peut être observé une association de plus de 2 types de vaisseaux ou la présence de vaisseaux linéaires et irréguliers (*cf. fiche de dermoscopie à venir: “Les patrons vasculaires atypiques”*).

Ces vaisseaux se caractérisent par un trajet anguleux et des alternances de calibres dilatés et resserrés des vaisseaux (*fig. 6: vaisseaux en épingle à cheveux et vaisseaux linéaires et irréguliers*).

### 4. Symptômes inconstants ou rares

#### ● Voile bleu

Le voile bleu ou bleu-blanc est un signe d’alarme en dermoscopie, puisque volontiers observé dans le mélanome. Il est toutefois assez fréquent dans les dermatofibromes anévrysmaux et fait donc partie du patron dermoscopique atypique du dermatofibrome (*fig. 11 et 12*).

#### ● Ulcérations

Rarement observées dans le dermatofibrome, les ulcérations se caractérisent par leurs limites très nettes et leur couleur rouge-brun ou orangée (*fig. 16*). L’hypothèse d’un carcinome basocellulaire doit alors systématiquement être évoquée (*cf. fiche de dermoscopie n° 6*) et la biopsie facilement proposée.

#### ● Purpura

Des éléments purpuriques et ecchymotiques sont observés dans le dermatofibrome anévrysmal (*fig. 11, 12 et 13*), ce qui participe largement à la constitution de leur patron dermoscopique atypique.



Fig. 15.



Fig. 16.

## Fiche pratique

### • Structures annulaires

Une disposition annulaire et non réticulaire (ou combinée à la réticulation) de la pigmentation de certains dermatofibromes a été rapportée (fig. 17).

Elle est rarement l'objet de confusion, la lésion restant architecturalement ordonnée par ailleurs.

### • Squames

Des squames peuvent être observées sur la partie centrale d'un dermatofibrome (fig. 11, 16 et 18).

## Les diagnostics différentiels dermoscopiques du dermatofibrome

### 1. Le mélanome régressif

Certains mélanomes peuvent dermoscopiquement se rapprocher de l'image "prototype" d'un dermatofibrome avec pigmentation périphérique et zone cicatricielle centrale, en particulier quand ils sont en partie régressifs (fig. 19).

Toutefois, le désordre architectural, l'irrégularité de la composante pigmentaire et la présence d'une mélanophagie (gra-

nulation grise ou "peppering") doivent alerter (cf. fiche de dermoscopie n° 3).

### 2. Le carcinome basocellulaire plan cicatriciel

Ici encore, la silhouette globale avec pigmentation périphérique et aspect "cicatriciel" dépigmenté central peut tromper. Toutefois, on recherchera les éléments sémiologiques propres au carcinome basocellulaire comme la présence de digitations "foliacées" (fig. 20), de globules gris-bleutés ou d'images en "roue dentée" (cf. fiche de dermoscopie n° 6).



Fig. 17.



Fig. 18.



Fig. 19.



Fig. 20.

### 3. Le dermatofibrosarcome protubérant

Les petits DFSP de Darier et Ferrand ont une palpation similaire à celle d'un dermatofibrome et l'image dermoscopique peut s'en rapprocher quoiqu'elle soit volontiers plus atypique et désordonnée, proche de celle d'un dermatofibrome anévrysmal (**fig. 21, ne pas tenir compte de la zone de biopsie entourée en jaune**).



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

Fig. 21.

**FotoFinder®**  
La référence mondiale en imagerie cutanée

[www.fotofinder.fr](http://www.fotofinder.fr)



## I Revues générales

# Retentissement économique de la dermatite atopique chez l'adulte

**RÉSUMÉ:** Le projet Objectifs Peau a récemment précisé que la dermatite atopique (DA) est la 2<sup>e</sup> maladie de peau la plus fréquente chez les Français âgés de 15 ans et plus. Près de 2,5 millions de Français adultes en souffrent, car c'est bien le terme. En effet, les patients subissent une détérioration de leur qualité de vie difficilement supportable, des troubles du sommeil trop fréquents et des troubles psychologiques tels que l'anxiété ou la dépression. Cet impact est important sur toutes les dimensions de la vie des patients : physique, psychologique, sociale, affective et professionnelle. À cet impact individuel s'ajoute un impact sociétal que l'économie de la santé a peu évalué en France jusqu'à aujourd'hui. Des travaux sont en cours, ce qui explique que nous devons nous contenter d'évaluations nord-américaines pour le moment.

Toutefois, pour comprendre l'impact décrit dans ces évaluations, il est nécessaire de maîtriser un minimum de vocabulaire. Une partie de cet article s'y emploie.



**C. TAIEB**

Directeur Scientifique, EMMA;  
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS.

### Un cadre méthodologique qui se précise de plus en plus

Lors d'un rapport récent [1], l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) rappelait fort justement que l'évaluation médico-économique consistait à mettre en regard les bénéfices cliniques d'une stratégie de soins, d'une technologie ou d'un produit de santé, et ses coûts, en les comparant à des alternatives en vue d'une allocation optimale des ressources disponibles.

Les "coûts", le mot est lâché ! Mais de quels coûts parle-t-on ? Il est important de le préciser d'autant plus que Daniel Sicard a fait le succès d'une formule, devenue avec le temps un véritable adage, au cours d'un échange avec Claude Le Pen : "La santé n'a pas de prix, elle a un coût [2]".

En économie de la santé, 4 catégories de coûts sont le plus souvent distinguées avec plus ou moins de facilité et d'audace (**fig. 1**) :

- les coûts directement imputables à la maladie et/ou à sa prise en charge thérapeutique lors de l'hospitalisation et/ou en ambulatoire : ce sont les **coûts directs qui peuvent être médicaux ou non médicaux**. Précisons qu'en France, en raison de la volonté exprimée par la Haute Autorité de Santé (HAS), dans son guide métabolique, de fonder son évaluation sur l'analyse du coût de production, quelle que soit la nature des composantes de ce coût et quel que soit l'acteur qui supporte ce coût, la référence aux coûts directs médicaux et non médicaux est volontairement écartée pour les dossiers et évaluations qui lui sont déposés ;
- les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement : ce sont les **coûts indirects** ;
- les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement : ce sont les **coûts intangibles**.

À partir de ces 4 coûts, les économistes de la santé produisent 4 types d'études : étude de minimisation de coûts, étude

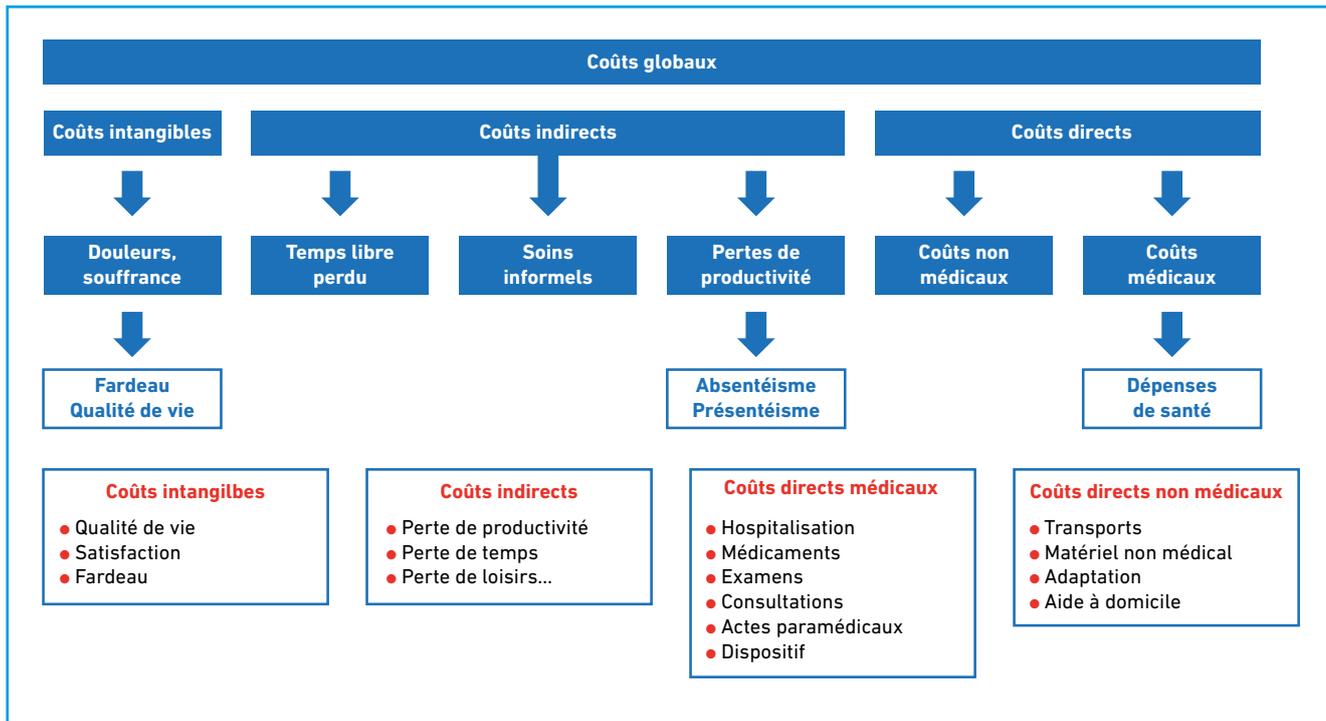


Fig. 1 : Les coûts définis en économie de la santé.

coût-bénéfice, étude coût-efficacité et étude coût-utilité. Le fait de choisir un de ces 4 types d'études ne doit rien au hasard mais il est le fruit d'une réflexion qui, bien évidemment, tient compte des objectifs que l'on s'est fixé, de l'environnement dans lequel s'inscrit le projet et des données disponibles pour le mettre en œuvre (fig. 2).

Il faut savoir que la HAS impose au travers de sa première recommandation (Recommandation 1 : le choix de la méthode d'évaluation économique) l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-efficacité comme méthodes d'évaluation.

L'analyse coût-utilité étant à privilégier si la qualité de vie liée à la santé est identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées, le critère de résultat à favoriser est, dans ce cas, la durée de vie ajustée sur la qualité. Cette première recommandation précise également que si la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme une conséquence importante des interventions étudiées,

l'analyse de référence est de type **coût-efficacité**, le critère de résultat à privilégier étant dans ce cas la durée de vie. L'analyse coût-bénéfice n'est pas recommandée dans l'analyse de référence, mais le guide méthodologique précise que

celle-ci peut être présentée comme un élément d'information complémentaire.

Toutes ces analyses n'auraient pas de sens si leur **perspective** n'était pas précisée. La perspective que l'on adopte est

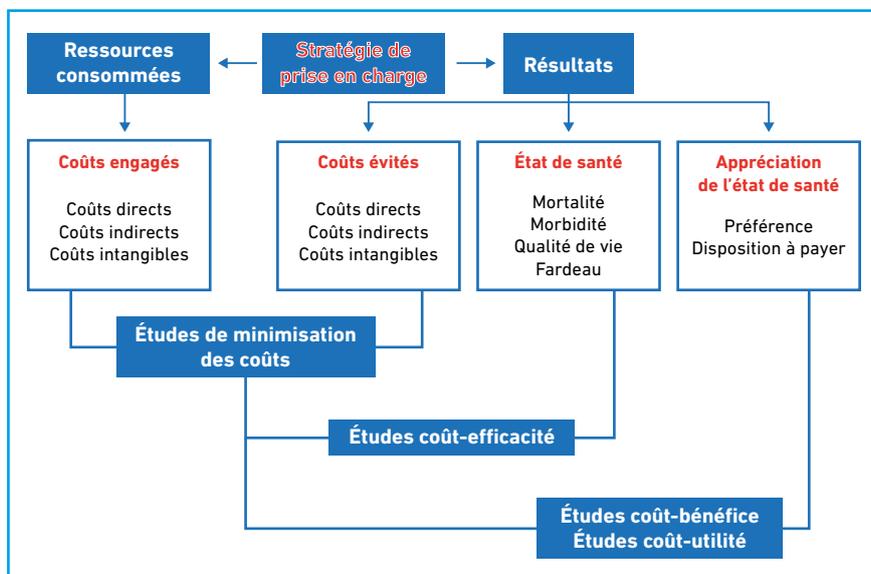


Fig. 2 : Types d'études réalisées à partir de 4 coûts de santé.

## I Revues générales

le point de vue à partir duquel on s'exprime : elle peut être "**sociétale**" (appelée également collective), "**hospitalière**" (si l'on souhaite convaincre le directeur d'un hôpital, par exemple), "**payeur**" si l'interlocuteur est l'Assurance Maladie ou encore "**patient**" si l'on s'intéresse au reste à charge.

La deuxième recommandation de la HAS ne laisse pas le choix et impose la **perspective collective**, la seule suffisamment large, qui tient compte de l'ensemble des parties prenantes (Assurance Maladie, patients entre autres) concernées par les interventions étudiées dans le contexte du système français de santé. Il n'est pas difficile en effet de comprendre que cette perspective collective permet de tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par la décision, soit parce qu'elles sont affectées par l'une des conséquences des interventions sur la santé, soit parce qu'elles participent à leur financement.

Les évaluations économiques ont à présent un cadre méthodologique qui répond aux impératifs des autorités de santé et, à travers elles, aux besoins des payeurs afin qu'ils puissent prendre la "bonne décision" et assurer comme ils disent "une meilleure allocation des ressources disponibles".

### Des évaluations peu nombreuses...

Les évaluations économiques sont souvent initiées par les industriels qui, pour défendre un prix, vont démontrer le bien-fondé de leur demande par une étude respectant la méthodologie imposée par le guide méthodologique évoqué précédemment.

Le Pr J.-P. Lacour, dans un article récent, précisait fort justement que "*la prise en charge de la DA n'avait pas encore vécu sa révolution thérapeutique, permettant aux patients de bénéficier des biotraitements qui ont été décisifs dans l'amélioration*

*du service rendu dans d'autres maladies auto-immunes/auto-inflammatoires telles que le psoriasis*".

Aucune étude robuste d'un point de vue méthodologique sur l'impact économique de la DA n'a encore été publiée en France, alors que l'impact économique du psoriasis a été étudié à plusieurs reprises. L'absence de traitement ayant démontré formellement son efficacité en est sans doute la raison principale. L'arrivée des biothérapies va sans doute modifier la donne. Il n'en est pas de même aux États-Unis où la spécificité du système de santé, associée à la puissance des associations de malades, ont permis la mise en place de plusieurs études.

### ■ Ce que l'on peut dire aujourd'hui

D'un point de vue économique, le coût annuel de prise en charge des pathologies dermatologiques a été estimé en 2004 [4] à 39,3 Md\$ (29 Md\$ pour les coûts directs médicaux, 10 Md\$ pour les coûts indirects subis par la société).

La DA – qui est une pathologie inflammatoire dermatologique chronique se traduisant par un retentissement physique et psychique, et une altération de la qualité de vie du patient et de ses proches – aurait, selon les données épidémiologiques récentes, une prévalence chez l'adulte comprise entre 2 et 10,2 %. En France, le projet Objectifs Peau, initié par la Société Française de Dermatologie, a situé en 2016 la prévalence de la DA chez le sujet de 15 ans et plus à 4,65 % [5].

### ■ Dermatite atopique : impact en termes de ressources

Selon une étude publiée en 2017 [6], comparant une population adulte avec et sans DA, l'absentéisme au travail concernerait 9,9 % des adultes atteints de DA vs 3,6 % du groupe non exposé. Cette même étude met en exergue une perte de productivité plus importante

dans le groupe exposé (25,6 % vs 18,1 % ;  $p = 0,04$ ) et un présentéisme (terme communément compris comme le fait d'être présent sur le lieu de travail physiquement sans pour autant fournir les prestations attendues pour le poste occupé) supérieur dans le groupe exposé (21,1 % vs 16,1 % ;  $p = 0,027$ ). Le coût annuel moyen de ces coûts indirects – qui tient compte à la fois de l'absentéisme et du présentéisme – serait de 8 907 \$ pour la population atopique vs 6 517 \$ pour les sujets non exposés ( $p = 0,024$ ), générant une différence approximative de 2 400 \$.

Une autre étude, ISOLATE, a évalué les coûts indirects liés à la DA à 2,4 Md\$, se traduisant par une perte de journées de travail de 2,5 jours en moyenne pour les formes modérées de DA et de 5,3 jours pour les formes sévères [6-8]. D'après une évaluation économique basée sur les données d'une assurance santé couvrant plus de 5 millions d'Américains, les coûts indirects représenteraient 38 % des coûts totaux. Au total, ce seraient donc 68 millions de jours qui seraient perdus chaque année aux États-Unis. Si l'on prend en compte la globalité des arrêts de travail toutes causes confondues, les sujets ayant une DA ont 6 jours d'arrêt de plus que la population sans DA.

Du point de vue individuel, cette perte nette mensuelle représente 148 \$ pour les formes légères et 274 \$ dans les formes sévères [8]. Lorsqu'on interroge les patients, 14 % expriment une crainte quant à leur avenir professionnel, 11 % font part d'un sentiment de discrimination au travail de la part de leur employeur et 30 % des patients rapportent une altération de leurs conditions de travail [9].

Les postes économiques impactés par la DA résultent d'une augmentation croissante de la consommation des ressources hospitalières et extrahospitalières par les patients : consultations médicales, consultations aux urgences, hospitalisations et prescriptions pharmaceutiques. Les patients ayant une

## POINTS FORTS

- Si les évaluations économiques en santé se précisent depuis près de 30 ans, leur méthodologie s'impose depuis peu.
- Outils d'aide à la décision, afin de faire prendre en charge par la collectivité un produit de santé, ces évaluations trouvent leur place dans un argumentaire et sont (dans un premier temps au moins) contemporaines de l'arrivée d'une innovation qui revendiquera l'amélioration du service médical rendu.
- La dermatite atopique n'a pas encore connu de révolution thérapeutique, les évaluations de son impact économique sont rares dans le monde et absentes en France.
- Les quelques évaluations confirment l'impact économique de la dermatite atopique, avec des répercussions au niveau sociétal, professionnel, relationnel...

DA consultent en effet significativement plus souvent le médecin généraliste ou le spécialiste (11,2 fois par an vs 6,8 ;  $p < 0,001$ ) ainsi que les urgences (1-2 consultations aux urgences par an et par patient vs 0,4 consultation ;  $p < 0,05$ ). La fréquence de consultation est corrélée à la sévérité de la maladie, les consultations aux urgences étant 2 fois plus nombreuses chez les patients sévères. Le coût annuel de ces consultations médicales chez un généraliste ou un spécialiste a été estimé aux États-Unis à 14 794 \$ [6].

En 2002, les données issues des systèmes de santé américains ont permis d'isoler 6 577 hospitalisations pour DA ou eczéma et de leur rattacher un coût global annuel de 8 288 083 \$ [10]. Au niveau individuel, cela correspond à une hausse de 1,7 % des hospitalisations chez ces patients, avec un coût individuel annuel compris entre 1 421 et 8 145 \$ [11, 12].

Les consultations aux urgences des patients avec DA sont à l'origine d'un surcoût annuel estimé à 1 459 \$ [9]. Au niveau international (Europe, États-Unis), ces tendances sont concordantes et rapportent un coût global individuel

annuel de prise en charge du patient atteint de DA compris entre 10 461 et 24 401 \$ [7, 12].

Dans une étude publiée par Eckert incluant 1 047 sujets dont 349 avec une DA, le coût de prise en charge annuel de ces derniers était supérieur de 9 882 \$ comparativement aux sujets sans DA.

L'étude ISOLATE, déjà citée, éclaire également le reste à charge pour les patients, seuls 27 % des 609 \$ (coût annuel estimé) étant pris en charge par les systèmes de santé. Ce reste à charge est essentiellement la conséquence des arrêts de travail non compensés et des dépenses pour l'acquisition des ressources médicales (médicaments, émoullients et produits d'hygiène) et non médicales (produits ménagers ou vêtements, par exemple). Ces données sont cohérentes avec celles décrites dans deux études américaines qui évaluent le reste à charge entre 371 et 489 \$ [12]. Le reste à charge a été évalué, toujours aux États-Unis, à 37,8 Md\$ en 2010.

La symptomatologie des patients avec DA est également à l'origine d'une surconsommation de ressources pharmaceutiques qui représentent entre 12 et

20 prescriptions annuelles par patient pour un coût global compris entre 14 580 et 22 123 \$ [12]. Ces prescriptions concernent surtout des produits de dermocosmétique (émoullients notamment) à l'origine d'une hausse des dépenses mensuelles des familles [13]. Les études de type "Willingness to pay" (ou volonté de payer) rapportent également que les patients avec DA accepteraient d'investir un budget mensuel compris entre 125 et 260 \$ pour ne plus présenter de symptômes liés à leur pathologie [7].

## Conclusion

Toutes les études convergent vers un constat : la DA pose des problèmes de santé publique considérables avec un double fardeau économique individuel (altération de la qualité de vie, reste à charge important) et sociétal (coût de prise en charge dont hospitalisation, absentéisme). Le coût de la prise en charge est d'autant plus élevé que la DA est sévère.

Nous le disions au début, la DA n'a pas encore connu de révolution thérapeutique, l'arrivée prochaine des biothérapies devrait amener à des réflexions sur l'analyse socio-économique de la maladie et de sa prise en charge.

## BIBLIOGRAPHIE

1. JEANTET M, LOPEZ A, DESTAIS N. Évaluation médico-économique en santé. Rapport publié par Inspection Générale des Affaires Sociales, décembre 2014. IGAS, Rapport n°2014-066R.
2. LE PEN C, SICARD D. Santé, l'heure des choix. *Desclée de Brouwer*, 2004.
3. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, 2011.
4. BICKERS DR, LIM HW, MARGOLIS D *et al.* The burden of skin diseases: 2004 a joint project of the American Academy of Dermatology Association and the Society for Investigative Dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:490-500.



## Revue générale

# Psoriasis et obésité chez l'enfant : une association non fortuite

**RÉSUMÉ :** L'incidence de l'obésité augmente dans de nombreux pays, et plus particulièrement chez les enfants. Chez l'adulte, l'association entre psoriasis et comorbidités métaboliques ou cardiovasculaires est bien établie, en particulier pour l'obésité.

Chez l'enfant, peu de données sont disponibles mais les études récentes ont montré des résultats semblables malgré l'existence de différentes définitions de l'obésité. En effet, elles ont rapporté une association significative entre psoriasis et obésité quel que soit le sous-type clinique ou la sévérité du psoriasis.

Le lien physiopathogénique reste cependant difficile à expliquer ; l'obésité pourrait favoriser le développement du psoriasis via la sécrétion d'“adipokines” inflammatoires.

Ces résultats souligneraient l'importance de surveiller l'apparition de comorbidités, en particulier métaboliques chez les enfants atteints de psoriasis.



**C. PHAN, E. MAHÉ**  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Victor Dupouy, ARGENTEUIL.

**D**urant les dernières décennies, l'association entre psoriasis et comorbidités métaboliques et cardiovasculaires chez l'adulte a été bien établie. Cependant, le lien entre toutes ces pathologies reste sujet à discussions [1]. En particulier, l'obésité est associée à la sévérité du psoriasis et au rhumatisme psoriasique chez l'adulte [2]. Bien qu'une association soit clairement reconnue entre psoriasis et obésité, le lien physiopathogénique reste difficile à expliquer. Certains auteurs suggèrent le concept d'une “marche psoriasique” selon laquelle le psoriasis sévère pourrait entraîner l'apparition de comorbidités cardiovasculaires à travers une inflammation systémique et une résistance à l'insuline, causant une dysfonction endothéliale puis de l'athérosclérose, favorisant les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux [3]. À l'inverse, l'obésité, via la sécrétion “d'adipokines” pro-inflammatoires, favoriserait la survenue du psoriasis.

Plus récemment, des études ont rapporté une association entre l'obésité et le psoriasis chez l'enfant, avec des résultats discordants pour les autres comorbidités (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie et syndrome métabolique) [4-9].

L'objectif de cet article est de faire un point sur la relation entre psoriasis et obésité chez l'enfant.

### Il existe différentes définitions de l'obésité chez l'enfant

Chez l'enfant, le surpoids et l'obésité sont difficiles à définir et prennent en compte l'âge, le sexe et l'ethnie. Les principales définitions utilisées dans la littérature sont proposées par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (avec des seuils constitués par les centiles de l'IMC > 25 pour le surpoids et > 30 kg/m<sup>2</sup> pour l'obésité à 18 ans), l'*International Obesity Task Force* (IOTF, maintenant la *World Obesity Federation*) et le *Center*

## Revue générale

for Disease Control (CDC) [8]. La définition française de l'obésité s'appuie sur la définition de l'IOTF, en se basant sur les abaques français. Ces définitions peuvent modifier les prévalences rapportées. Malheureusement, les études en dermatologie souffrent de cet écueil : à chaque étude sa définition de l'obésité (ou presque !), réduisant les possibilités de comparaisons.

### L'obésité est associée au psoriasis chez l'enfant

L'incidence de l'obésité augmente dans de nombreux pays, et plus particulièrement pour l'obésité infantile. La prévalence de l'obésité chez l'enfant est de 3 à 5 % en France [8].

Plusieurs études ont rapporté une association entre surpoids, obésité abdominale, ou obésité et psoriasis chez l'enfant. Toutes ces études vont dans le même sens, c'est-à-dire un excès relatif de surpoids et/ou obésité chez les enfants psoriasiques par rapport aux groupes contrôle [4-9] (fig. 1).

Parmi ces études, certaines ont rapporté chez les enfants psoriasiques un risque plus élevé de surpoids, en particulier dans l'étude italienne de Boccardi *et al.* (OR: 2,55; IC: 95 %; 1,31-4,96) [5]. D'autres études ont montré une association entre psoriasis et obésité, comme dans l'étude allemande (OR: 1,70; IC: 95 %; 1,49-1,93) et l'étude chinoise (OR: 2,6; IC: 95 %; 1,0-6,4),  $p < 0,05$  [4,9]. Enfin certaines études ont rapporté un risque accru d'obésité abdominale en présence d'un psoriasis, en Italie (OR: 3,2; IC: 95 %; 1,4-7,3),  $p = 0,006$  et aux États-Unis (WHtR, mean  $\pm$  SD: 0,85  $\pm$  0,06 vs 0,80  $\pm$  0,06 ( $p < 0,001$ )) (10,11).

Malgré une tendance commune pour les résultats de ces différentes études, celles-ci présentaient des limites majeures, comme l'identification des cas de psoriasis, le sous-type clinique de psoriasis étudié, la définition du surpoids ou de l'obésité et le groupe contrôle [8]. En effet, certaines études identifiaient les cas de psoriasis à partir de diagnostics découlant des registres nationaux tandis que d'autres s'appuyaient sur un diagnostic

établi par un dermatologue. Le sous-type clinique de psoriasis n'était pas toujours pris en compte dans les études, qui étaient dans certains cas limitées au psoriasis en plaques. La plupart des études citées ci-dessus utilisaient les définitions proposées par l'OMS, l'IOTF et le CDC. Enfin, une autre limite importante concernait la représentativité des groupes contrôles par rapport à la population générale. Dans l'étude italienne de Boccardi *et al.*, 53 % des enfants inclus dans le groupe contrôle avaient un antécédent de dermatite atopique, ce qui revenait à comparer le poids des patients psoriasiques aux patients atteints de dermatite atopique. Dans une autre étude américaine de Goldminz *et al.*, 30 % des enfants psoriasiques présentaient un syndrome métabolique [8].

Toutes ces limites, en particulier les différentes définitions du surpoids et/ou de l'obésité, rendent les comparaisons difficiles entre les études.

En France, notre équipe a réalisé une étude multicentrique incluant 261 enfants atteints de psoriasis, dont le diagnostic a été posé par un dermatologue. Le groupe contrôle était atteint de dermatose non inflammatoire, apparié sur le centre, le sexe et l'âge. Cette étude retrouvait une différence statistiquement significative entre les deux groupes avec une fréquence augmentée de l'obésité (18,4 % vs 0,4 %,  $p = 0,001$ ) et de l'obésité abdominale (20,7 % vs 17,1 %,  $p = 0,009$ ) dans le groupe psoriasis en comparaison au groupe contrôle (fig. 2 et 3). Dans notre population d'in-

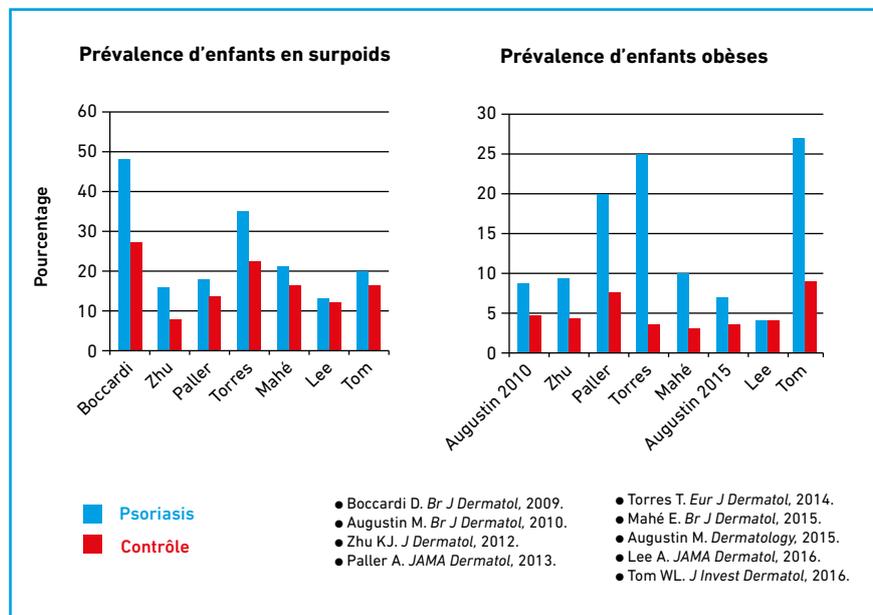


Fig. 1 : Prévalence d'enfants en surpoids/obèses dans le groupe psoriasis versus contrôle dans les différentes études publiées.



Fig. 2 : Psoriasis des langes chez un nourrisson de 11 mois (poids = 18 kg).



**Fig. 3 :** Psoriasis profus chez une adolescente de 14 ans. Surpoids avec obésité abdominale.

clusion, aucun enfant n'avait les critères du syndrome métabolique. Les facteurs de risque d'obésité retrouvés chez les patients atteints de psoriasis ne différaient pas de ceux du groupe contrôle, et étaient le sexe féminin ( $p = 0,048$ ) et un antécédent familial de surpoids ( $p = 0,002$ ) [8].

Bien qu'une relation de corrélation semble clairement établie entre psoriasis et obésité, le lien physiopathogénique entre les deux pathologies reste difficile à expliquer chez l'adulte, et plus particulièrement chez l'enfant. Il semble raisonnable de supposer que l'état pro-inflammatoire chronique présent dans le psoriasis et l'obésité augmente le risque de développer un diabète, un syndrome métabolique, ou un événement cardiovasculaire. L'obésité pourrait induire l'apparition d'un psoriasis *via* la synthèse de cytokines inflammatoires par les adipocytes, comme le TNF-alpha et l'interleukine-6. En réalité, la relation entre les deux semble bidirectionnelle. Effectivement sur le plan génétique, il a été démontré que le HLA-Cw6 (locus de susceptibilité génétique au psoriasis) est également associé à l'obésité. Carrascosa *et al.* ont constaté que les patients obèses porteurs du HLA-Cw6 étaient 35 fois

plus susceptibles de développer un psoriasis que les patients HLA-Cw6-négatifs de poids normal. Enfin, divers mécanismes environnementaux ont également été proposés afin d'expliquer le lien entre psoriasis et obésité. Il s'agit notamment de l'isolement social progressif, des mauvaises habitudes alimentaires, de la dépression, de la consommation accrue d'alcool et d'une diminution de l'activité physique (plus prononcée chez les patients souffrant de rhumatisme psoriasique) [12].

### L'obésité associée à la sévérité du psoriasis ?

Peu d'études se sont intéressées au lien entre sévérité du psoriasis et obésité. Dans notre étude, un tiers des enfants avaient un psoriasis sévère – défini par un antécédent de photothérapie, de traitement systémique conventionnel (acitrétine, méthotrexate, ciclosporine) ou de traitement par biothérapie – il n'y avait pas d'association significative entre la sévérité du psoriasis et le surpoids et/ou l'obésité, en concordance avec deux autres études [8]. Deux études ont cependant rapporté un lien entre sévérité du psoriasis et obésité. Cependant, la sévérité était définie par des scores de sévérité clinique : *Physician's Global Assessment* (PGA) ou *Psoriasis Area and Severity Index*. Ces scores sont des évaluations ponctuelles de la sévérité du

## POINTS FORTS

- Il existe différentes définitions de l'obésité chez l'enfant.
- L'obésité est associée au psoriasis chez l'enfant.
- L'obésité ne semble pas être associée à la sévérité du psoriasis chez l'enfant.
- L'obésité n'est pas associée au sous-type clinique de psoriasis chez l'enfant.
- L'apparition d'un psoriasis dans l'enfance n'est pas un facteur de risque additionnel d'obésité à l'âge adulte.

psoriasis et ne semblent pas adaptés pour évaluer la sévérité chronique de la maladie, l'obésité étant un état pathologique chronique. De plus, les valeurs seuils utilisées pour définir le psoriasis modéré à sévère chez les enfants n'ont jamais été évaluées dans le cas du psoriasis en plaques ou pour d'autres sous-types [8].

Toutefois, notre équipe a réalisé une autre étude s'intéressant aux particularités cliniques et aux comorbidités des enfants psoriasiques vus en cabinet de ville en France, réalisée sur 207 enfants, qui a retrouvé une association significative entre la sévérité du psoriasis (définie à partir du PGA le plus sévère au cours de la maladie) et le surpoids [13].

### L'obésité n'est pas associée au sous-type clinique de psoriasis chez l'enfant

En 2007, un groupe international a proposé de séparer les différents sous-types cliniques du psoriasis en "psoriasis en plaques", "psoriasis en gouttes", "psoriasis pustuleux" et "érythrodermie". La plupart des études n'ont pas étudié la relation entre le sous-type de psoriasis et l'obésité, cependant dans l'étude française, le sous-type clinique (classé en psoriasis en plaques, psoriasis en gouttes, et psoriasis du cuir chevelu) n'avait pas d'impact sur la fréquence de l'obésité [8].

## I Revues générales

### L'apparition d'un psoriasis dans l'enfance n'est pas un facteur de risque additionnel d'obésité à l'âge adulte

L'apparition du psoriasis pendant l'enfance est assez fréquente. Dans la littérature, 35-50 % des patients psoriasiques développent la pathologie avant l'âge de 20 ans. En Europe, 1 % des enfants ont un psoriasis. Peu de données sont disponibles concernant le lien entre un psoriasis débutant dans l'enfance et l'apparition de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques à l'âge adulte. Deux études ont montré qu'il n'existait pas d'association significative entre l'apparition du psoriasis dans l'enfance et le surpoids et/ou l'obésité à l'âge adulte [14,15].

En conclusion, les résultats de différentes études confirment une forte association entre psoriasis et obésité dans l'enfance, quels que soient le sous-type clinique et la sévérité du psoriasis. Ceci soulignerait l'importance de surveiller l'apparition de comorbidités, en particulier métaboliques chez les enfants atteints de psoriasis, comme chez l'adulte, en particulier à l'initiation d'un traitement pouvant avoir un impact sur ces comorbidités, comme l'acitrétine pouvant entraîner une dyslipidémie, la ciclosporine, une hypertension artérielle, ou les anti-TNF alpha qui peuvent favoriser la prise pondérale chez l'adulte.

### BIBLIOGRAPHIE

1. MEHTA NN, YU Y, PINNELAS R *et al.* Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med*, 2011;124:e1-e6.
2. RUSSOLILLO A, IERVOLINO S, PELUSO R *et al.* Obesity and psoriatic arthritis: from pathogenesis to clinical outcome and management. *Rheumatology*, 2013;52:62-67.
3. BOEHNCKE WH, BOEHNCKE S, TOBIN AM *et al.* The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*, 2011;20:303-307.
4. AUGUSTIN M, GLAESKE G, RADTKE MA *et al.* Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*, 2010;162:633-636.
5. BOCCARDI D, NENNI S, LA VECCHIA C *et al.* Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009;161:484-486.
6. TORRES E, TORRES-PRADILLA M. Cutaneous manifestations in children with diabetes mellitus and obesity. *Actas Dermosifiliogr*, 2014;105:546-557.
7. PALLER AS, MERCY K, KWASNY MJ *et al.* Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*, 2013;149:166-176.
8. MAHÉ E, BEAUCHET A, BODEMER C *et al.* Psoriasis and obesity in French children: a case-control, multicentre study. *Br J Dermatol*, 2015;172:1593-1600.
9. ZHU KJ, HE SM, ZHANG C *et al.* Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol*, 2012;39:181-183.
10. TOM WL, PLAYFORD MP, ADMANI S *et al.* Characterization of lipoprotein composition and function in pediatric psoriasis reveals a more atherogenic profile. *J Invest Dermatol*, 2016;136:67-73.
11. GUIDOLIN L, BORIN M, FONTANA E *et al.* Central Obesity in children with Psoriasis. *Acta Dermatol Venereol*, 2018. Epub ahead of print.
12. CARRASCOSA JM, ROCAMORA V, FERNANDEZ-TORRES RM *et al.* Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*, 2014;105:31-44.
13. MAHÉ E, MACCARI F, RUER-MULARD M *et al.* Children with psoriasis in secondary care: their clinical aspects and comorbidities differ from typical data. *JAAD*, 2017. Epub ahead of print.
14. MAHÉ E, MACCARI F, BEAUCHET A *et al.* Childhood onset psoriasis: association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol*, 2013;169:889-895.
15. DE JAGER ME, DE JONG EM, MEEUWIS KA *et al.* No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1333-1339.

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

## Revue générale

# Syndromes auto-inflammatoires

**RÉSUMÉ :** Les syndromes auto-inflammatoires sont un ensemble hétérogène de maladies rares secondaires à un dysfonctionnement de l'immunité innée. Pour certains, une cause génétique a été identifiée, mais pour d'autres, l'étiologie demeure inconnue à ce jour.

Ils sont habituellement caractérisés par des crises récurrentes fébriles associées à des manifestations systémiques, principalement cutanées, digestives et rhumatologiques. Un syndrome inflammatoire biologique est toujours présent pendant les crises. Le sous-groupe le mieux défini est celui des fièvres récurrentes héréditaires dont la maladie la plus fréquente est la fièvre méditerranéenne familiale.

Le diagnostic précis d'un syndrome auto-inflammatoire repose sur un interrogatoire minutieux. Grâce aux progrès récents de la génétique, une quarantaine de nouvelles maladies auto-inflammatoires monogéniques ont été décrites dans les 5 dernières années.



**S. GEORIN-LAVIALLE, C. BACHMEYER**

Service de Médecine interne, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses inflammatoires (CEREMAIA), Hôpital Tenon, PARIS; Université Paris 6, Pierre et Marie Curie (UPMC), PARIS.

Depuis la création du terme d'auto-inflammation, plusieurs définitions et en conséquence classifications des maladies auto-inflammatoires ont été proposées [1]. Nous retiendrons ici comme étant auto-inflammatoires des maladies qui ont une composante clinique et biologique inflammatoire et sont caractérisées par une anomalie de l'immunité innée. Le sous-groupe le mieux défini est celui des "fièvres récurrentes héréditaires", la plus fréquente étant la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) [2].

Depuis leur description à la fin des années 1990, de nombreuses nouvelles maladies auto-inflammatoires monogéniques ont été décrites grâce aux progrès de la génétique, surtout depuis 3 ans. Les principales caractéristiques communes aux syndromes auto-inflammatoires (SAI) d'origine génétique sont un début précoce dans la vie (avant 20 ans), une évolution par poussées récurrentes de durée variable (2 à 60 jours) avec de la fièvre associée à des symptômes digestifs, articulaires et cutanés, le tout accompagné d'un syndrome inflammatoire biologique non spécifique [1, 2].

### Les fièvres récurrentes héréditaires monogéniques (tableau I)

#### 1. La fièvre méditerranéenne familiale

C'est la plus connue et la plus fréquente des SAI. Ainsi, on estime qu'il existe 10 000 personnes atteintes de fièvre méditerranéenne familiale (FMF) en France. La FMF est associée à des mutations du gène *MEFV* (pour *Mediterranean FeVer*) – la plus fréquente étant la M694V dans l'exon 10 – qui code une protéine dénommée pyrine (du nom grec de la fièvre : *pyros*). Les mutations de la pyrine entraînent une sécrétion accrue de l'interleukine 1. La FMF débute majoritairement avant 20 ans (entre 3 et 10 ans en général) et se manifeste par des accès d'inflammation aiguë des séreuses (notamment le péritoine). Elle est grave en raison de la survenue possible d'une amylose inflammatoire (AA).

Elle touche principalement les populations méditerranéennes (arabes de l'Est et de l'Ouest, arméniennes, juives sépharades, turques, libanaises, italiennes, grecques) et a une transmission

## I Revues générales

	FMF	TRAPS	MKD	Cryopyrinopathies (CAPS)		
				UFF	MWS	CINCA/NOMID
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique dominant	Autosomique récessif	Autosomique dominant		
Gène	<i>MEFV</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>MVK</i>	<i>NLRP3</i>		
Protéine	Pyriane	Récepteur de type 1 du TNF $\alpha$	Mévalonate kinase	Cryopyrine		
Âge de début	Enfance	À partir de 3 ans	À partir de 1 an	Première année de vie		
Durée des accès	2-4 jours	7 à 21 jours	4 à 6 jours	< 24 h	3 jours	Continu
Atteinte cutanée	Pseudo-érysipèle 7-40 %	Éruption migratrice Pseudo-érysipèle	Éruption Purpura	Éruption Urticatoire au froid	Urticatoire au froid	Urticatoire au froid
Atteinte musculosquelettique	Mono/oligoarthrite 60 % Myalgies	Myalgies Arthralgies, arthrite non érosive	Arthralgies, oligo- ou polyarthrites non érosives Myalgie	Arthralgies Myalgies	Arthralgies et/ou arthrites	Arthralgies Arthrites
Atteinte oculaire	-	Œdème périorbitaire Conjonctivite Uvéite	+	Conjonctivite Sclérite	Conjonctivite	Conjonctivite Uvéite Cécité
Atteinte ORL et nerveuse	-	-	Céphalées	Céphalées	Céphalées Surdité	Méningite chronique aseptique Retard mental Surdité
Atteinte digestive	Péritonite aseptique	+	Douleur, vomissements, diarrhée	Nausées	Douleur abdominale	
Autres symptômes	Pleurésie Orchite Péricardite	Pleuro-péricardite	Adénopathies cervicales Hépatosplénomégalie	-	-	Adénopathies Hépatosplénomégalie
Traitement des accès	Antalgiques, AINS	AINS forte dose Corticoïdes	AINS	Éviter l'exposition au froid		
Traitement de fond	Colchicine  <b>2<sup>e</sup> ligne:</b> Anti-IL1, anti-IL6	Anti-IL1  <b>2<sup>e</sup> ligne:</b> Anti-IL6	Anti-IL1  <b>2<sup>e</sup> ligne:</b> Anti-IL6	Anti-IL1	Anti-IL1	Anti-IL1
Risque par an en l'absence de traitement	≈ 50 %	10-20 %	< 2 %	< 10 %	≈ 25 %	Rare

**Tableau 1:** Caractéristiques des 4 fièvres récurrentes héréditaires "historiques". **FMF:** fièvre méditerranéenne familiale. **TRAPS:** syndrome périodique associé à des mutations du gène du récepteur du TNF de type 1A; **MKD:** déficit en mévalonate kinase; **CAPS:** syndrome périodique associé à des mutations du gène codant la cryopyrine. **UFF:** urticaire familiale au froid. **MWS:** syndrome de Muckle-Wells. **CINCA:** syndrome chronique infantile neurologique cutané et articulaire. **S:** semaines. **AINS:** anti-inflammatoires non stéroïdiens. **ttt:** traitement.

autosomique récessive. Les poussées de FMF sont caractéristiques par leur durée (2 à 3 jours en moyenne) et l'atteinte des séreuses : péritonite, pleurite, péricardite, vaginalite testiculaire et arthrite. La peau peut être le siège d'une inflammation sous la forme d'un pseudo-érysipèle siégeant aux membres inférieurs avec une prédominance pour la région en regard de la malléole externe.

Le diagnostic repose sur les signes cliniques et sur l'analyse génétique qui montre le plus souvent deux mutations dans le gène *MEFV* [3, 4].

## 2. Les cryopyrinopathies

Il s'agit d'un spectre de maladies autosomiques dominantes associant des crises caractérisées par une urticaire au froid, de la fièvre, des arthromyalgies en relation avec des mutations du gène *NLRP3*. La forme la plus grave est le syndrome CINCA avec atteinte neurosensorielle au premier plan (CINCA pour chronique, infantile, articulaire, neurologique, cutané et articulaire). La forme intermédiaire est appelée syndrome de Muckle-Wells ; elle comporte une sur-

dité neurosensorielle et se complique parfois d'une amylose inflammatoire en l'absence de traitement. L'urticaire au froid familiale, la forme la moins sévère, est caractérisée par une urticaire déclenchée par l'exposition environnementale au froid. Les poussées d'urticaire y sont associées à d'autres signes : fièvre, aphtes buccaux, arthralgies et conjonctivite (**fig. 1**). Les cryopyrinopathies (CAPS pour *Cryopyrin-associated periodic syndrome*) débutent en général très tôt dans la vie (dès les premiers jours de vie) et les crises durent quelques jours [5].

## 3. Le syndrome TRAPS

Le syndrome TRAPS, ou fièvre héréditaire intermittente liée au récepteur de type 1A du TNF, est un syndrome très rare de transmission autosomique dominante. Il est caractérisé par de longs accès de fièvre durant 5 à 20 jours qui peuvent s'accompagner de douleurs abdominales, myalgies, raideur musculaire, conjonctivite, arthralgies, douleurs thoraciques et de deux signes qui sont assez spécifiques, bien que rares : l'œdème périorbitaire et les signes cutanés à type de pseudo-cellulite très douloureuse, pouvant toucher les 4 membres, et qui est en réalité une fasciite inflammatoire monocyttaire.

L'âge de début est variable, le plus souvent avant 20 ans, mais il peut y avoir une longue errance diagnostique. L'amylose de type AA complique parfois l'évolution de cette maladie [6].

## 4. Le déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase (MKD pour *Mevalonate kinase deficiency*), anciennement nommé syndrome d'hyperimmunoglobulinémie D, a été appelé ainsi initialement du fait de son association à une élévation des IgD sériques dans les premières descriptions. Sa transmission est autosomique récessive. La maladie commence tôt dans l'enfance (en général la première année de vie), avec des accès inflammatoires de 7 jours récur-

rents toutes les 4 à 8 semaines. La fièvre est élevée, accompagnée de signes focaux comme des douleurs abdominales, diarrhées, vomissements, arthralgies ou arthrites, céphalées, aphtes buccaux et adénopathies cervicales douloureuses.

Les enfants atteints de cette maladie ont en plus des accès inflammatoires typiques du déficit en mévalonate kinase, un retard de croissance, une dysmorphie et de graves troubles neurologiques. Les mécanismes intimes de l'inflammation créée par ce trouble métabolique ont été très récemment mieux compris ; ils aboutissent à la stimulation de la pyrène et à la surproduction d'interleukine 1 [7].

## ■ Les autres SAI monogéniques

De très nombreux nouveaux gènes impliqués dans des SAI monogéniques ont été découverts depuis 5 ans, une quarantaine en tout ! (<https://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infervers/index.php>). Ils sont très souvent responsables de signes cutanés (**tableau II**). Voici une brève description des principales nouvelles maladies décrites.

### 1. Maladies auto-inflammatoires

>>> **Le syndrome de Blau** lié à des mutations de *CARD15/NOD2* est caractérisé par une granulomatose autosomique dominante avec polyarthrite atypique, uvéite et des lésions cutanées à type de lésions érythémateuses, maculo-papuleuses, discrètement squameuses, eczématiformes présente dès les premiers jours de vie. Une maladie associée à des variants de *NOD2* (NAID) a été décrite par Yao et donne chez l'adulte caucasien à partir de 35-40 ans des épisodes répétés de fièvre, d'arthromyalgies, de douleurs abdominales, de plaques érythémato-maculeuses du tronc et parfois de gonflement des extrémités.

>>> **La fièvre récurrente liée aux mutations de *NLRP12*** donne des poussées



**Fig. 1 :** Urticaire au froid (**panel A**) et aphte buccal (**panel B**) que l'on peut rencontrer au cours d'une cryopyrinopathie par mutation de *NLRP3*.

## I Revues générales

fébriles avec des arthromyalgies et une urticaire au froid pouvant mimer une cryopyrinopathie. Les patients présentent parfois des aphtes buccaux.

**>>> Le syndrome lié aux mutations de NLRC4:** il s'agit d'un spectre clinique avec fièvre récurrente, arthromyalgies, parfois douleurs abdominales et

conjonctivites allant de formes bénignes avec urticaire au froid à des formes graves de type entérocolite inflammatoire ou syndromes d'activation macrophagiques récurrents [8].

**>>> Les maladies liées à des mutations de PSTPIP1:** il s'agit d'un spectre de maladies associant des arthrites récur-

rentes avec *Pyoderma gangrenosum* et acné kystique grave. S'y associent à des degrés variables une colite inflammatoire et parfois des lésions évocatrices de maladie de Verneuil. On peut rapprocher de ces maladies celles liées aux mutations de la nicastrine (*NCSTN*) qui donnent des hidradénites suppurées familiales.

Lésion cutanée	Présence dans les 4 fièvres récurrentes historiques	Présence dans les autres maladies auto-inflammatoires
Urticaire	<i>NLRP3</i> (urticaire au froid) <i>MVK</i>	<i>NLRP12</i> <i>NLRC4</i> PLAID ( <i>PLC-gamma2</i> ) Syndrome de Schnitzler
Dermatose neutrophilique	FMF ( <i>MEFV</i> ) TRAPS ( <i>TNFRSF1A</i> )	PAAND ( <i>MEFV</i> ) DIRA ( <i>IL1 RN</i> ) DITRA ( <i>IL36 RN</i> ) Syndrome PAPA ( <i>PSTPIP1</i> ) Syndrome ORAS ( <i>OTULIN</i> ) Syndrome de Majeed ( <i>LPIN2</i> ) Syndromes associés aux anomalies du protéasome = CANDLE ( <i>PSMB8</i> ) Syndrome des abcès aseptiques
Aphtes	CAPS ( <i>NLRP3</i> ) MKD ( <i>MVK</i> )	Fièvre liée à <i>NLRP12</i> ( <i>NLRP12</i> ) Syndrome de Majeed ( <i>LPN2</i> ) Déficit en A20 ( <i>TNFAIP3</i> ) NAID ( <i>NOD2</i> ) Syndrome de Marshall ou PFAPA PAPA-like ( <i>PSTPIP1</i> )
Érythème	FMF ( <i>MEFV</i> ) TRAPS ( <i>TNFRSF1A</i> ) Fièvre liée à <i>NLRP12</i> ( <i>NLRP12</i> )	NLRC4-MAS ( <i>NLRC4</i> ) Fièvre liée à <i>TNFRF11A</i> ( <i>TNFR11A</i> ) Arthrite juvénile systémique ( <i>LACC1</i> ) Maladie de Still
Pustules et/ou psoriasis  Pityriasis rubra pilaire		PAAND ( <i>MEFV exon 2</i> ) DIRA ( <i>IL1 RN</i> ) DITRA ( <i>IL36 RN</i> ) PAPA et PAMI ( <i>PSTPIP1</i> ) CAMPS ( <i>CARD14</i> )
Acné, abcès, <i>Pyoderma gangrenosum</i> , et/ou hidradénite suppurée		PAID ( <i>PSTPIP1</i> ) Maladies liées à des mutations de la nicastrine ( <i>NCSTN</i> )
Eczéma, éruption micro-papulo-érythémateuse, "atopie-like"		NAID ( <i>NOD2</i> ) Syndrome de Blau ( <i>NOD2</i> )
Livedo	0	Interféronopathies ADA2 ( <i>CECR1</i> )
Lipodystrophie		Syndrome CANDLE ( <i>PSMB8</i> )

**Tableau II:** Orientation en fonction des signes cutanés. Les noms des gènes sont en italique lorsqu'ils sont connus. **APLAID:** Autoinflammation and *PLCγ2*-associated antibody deficiency and immune Dysregulation. **CAMPS:** *CARD14*-mediated psoriasis. **CANDLE:** Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature. **CAPS:** Cryopyrin-associated periodic syndrome. **DIRA:** déficit du récepteur antagoniste de l'IL1. **DITRA:** déficit du récepteur antagoniste de l'IL36. **FMF:** fièvre méditerranéenne familiale. **MKD:** déficit en mévalonate kinase. **NAID:** *NOD2*-associated autoinflammatory diseases. **NLRC4-MAS:** *NLRC4* associated macrophage activation syndrome. **ORAS:** Otulin related autoinflammatory syndrome. **PAAND:** Pyrin-associated autoinflammatory syndrome with neutrophilic dermatosis. **PAPA:** syndrome arthrite pyogénique, *Pyoderma gangrenosum*, acné. **PFAPA:** Periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis. **PLAID:** *PLCγ2*-associated antibody deficiency and immune dysregulation. **SAVI:** *STING*-associated vasculopathy with onset in infancy. **TRAPS:** syndrome périodique associé au récepteur du TNFα.

**>>> Le syndrome auto-inflammatoire avec dermatose neutrophilique associé à des mutations de l'exon 2 de *MEFV* (PAAND)** : il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique dominante découvert en 2016 dans une grande famille belge qui présentait des épisodes récidivants de fièvre avec arthromyalgies et dermatose neutrophilique débutant tôt dans la vie. Des mutations de la pyrine (gène *MEFV*) en position S242R ont été découvertes dans un domaine différent de celui où sont habituellement retrouvées les mutations de la FMF [3, 9].

**>>> Le syndrome auto-inflammatoire avec arthrite et dyskératose associé à des mutations de *NLRP1* (NAIAD)** donne des poussées de fièvre récurrente débutant tôt dans la vie avec dysimmunité, polyarthrite et atteinte cutanéomuqueuse variée.

**>>> Le syndrome associé aux mutations de *TNFRSF11A*** donne une maladie proche du TRAPS avec de longues poussées de fièvre.

**>>> Les mutations de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 (DIRA)** sont responsables d'une maladie néonatale très inflammatoire associant une pustulose ressemblant à un psoriasis pustuleux, une ostéomyélite aseptique multifocale avec périostite.

**>>> Le syndrome de Majeed avec mutations de *LPIN2*** est une maladie autosomique récessive donnant des fièvres récurrentes avec ostéomyélite chronique multifocale et dermatose neutrophilique à type de syndrome de Sweet ou pustulose, voire psoriasis.

**>>> Les mutations de l'antagoniste du récepteur de l'IL36 (DITRA)**, maladie autosomique récessive, s'accompagne de psoriasis pustuleux généralisé.

**>>> L'arthrite chronique juvénile systémique (maladie de Still à début pédiatrique) d'origine génétique par mutation du gène *LACC1/FAMIN*** a été décrite

chez 15 patients consanguins originaires d'Arabie saoudite ou libanaise.

**>>> Le pityriasis rubra pilaire associé à des mutations du gène *CARD14*** donne des poussées de psoriasis pustuleux.

## 2. Maladies liées à une anomalie de l'ubiquitination des protéines

**>>> Le déficit en protéine A20 (mutation *TNFAIP3*)** est une entité très rare décrite chez des patients présentant des maladies de Behçet familiales. Il associe aphthose buccale récidivante, baisse d'acuité visuelle par vasculite rétinienne, abcès cutanés axillaires et test de pathergie positif [10].

**>>> Les maladies liées à des mutations de l'*OTULIN*** entraînent des crises récurrentes prolongées (15 jours) avec fièvre débutant très tôt dans la vie associée à une panniculite nodulaire à neutrophiles, des arthromyalgies et une diarrhée.

**>>> Les mutations de *HOIL-1*** provoquent des épisodes de fièvre récurrente avec hépatosplénomégalie, adénopathies et infection à pyogènes à répétition.

## 3. Maladies associées à un déficit immunitaire

Ces entités ont été récemment décrites grâce à des techniques génétiques d'exomes dans des familles multiples et/ou consanguines. Des maladies autosomiques dominantes avec mutations de la Phospholipase C gamma 2 responsables d'auto-inflammation associée à un déficit immunitaire et une dérégulation immunitaire : le PLAID qui donne une urticaire au froid, un déficit immunitaire proche d'un déficit immunitaire commun variable (DICV) avec infections ORL et pulmonaires récidivantes, des maladies auto-immunes symptomatiques et la présence d'anticorps anti-nucléaires et l'APLAID dans une famille avec lésions cutanées suintantes, entérocolite, inflammation oculaire, pneumopathie intersti-

tielle, arthralgies et déficit immunitaire de type (DICV) modéré. Une anémie sidéroblastique avec déficit immunitaire, fièvre récurrente et retard du développement a été décrite avec des mutations de *TRNT1*, une ARN polymérase nécessaire à la maturation cytosolique et au transfert des ARNt vers les mitochondries. Le déficit en ADA2 est lié à des mutations du gène *CECR1* responsables suivant les types de mutations de vascularites (type PAN), d'AVC ischémiques dans l'enfance, de fièvre récurrente, de déficit immunitaire type DICV et d'un peu d'auto-immunité (FAN) sans ANCA [11-13].

## 4. Les interféronopathies

Il s'agit d'une nouvelle entité caractérisée par une surexpression des interférons (IFN) de type 1 [14]. Ces maladies touchent principalement les enfants et comportent des similitudes phénotypiques, notamment des signes cutanés évocateurs comme le lupus engelure. Ils sont parfois inauguraux et présents précocement dès les premiers mois de vie. Un syndrome autosomique récessif très particulier lié à des mutations de l'immunoprotéasome a été décrit et associe lipodystrophie, atrophie musculaire, lésions cutanées neutrophiliques ainsi qu'une fièvre périodique comme noyau clinique central. Son acronyme est le CANDLE (pour *Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*).

Il existe enfin des vasculopathies à début précoce associées aux protéines stimulant les gènes de l'interféron : le syndrome SAVI (*STING-associated vasculopathy with onset in infancy*) avec des mutations de *TMEM173*.

## Les SAI sans cause génétique connue à ce jour

### 1. La maladie de Still

La maladie de Still est caractérisée par l'association de 4 éléments clinico-

## Revue générale

### POINTS FORTS

- L'anamnèse, l'arbre généalogique de la famille, l'âge de début des signes et la durée des crises sont des éléments indispensables pour orienter vers tel ou tel syndrome auto-inflammatoire (SAI) et ainsi guider la demande d'analyse génétique.
- Une CRP élevée en poussée est nécessaire pour poser le diagnostic de SAI; un syndrome inflammatoire biologique chronique peut conduire à l'apparition d'une amylose inflammatoire (AA) qui peut compliquer tous les SAI.
- Les 4 SAI monogéniques historiques caractérisés par des fièvres récurrentes débutant le plus souvent avant l'âge de 20 ans sont: la fièvre méditerranéenne familiale (la plus fréquente), les cryopyrinopathies, le syndrome TRAPS et le déficit en mévalonate kinase
- Les lésions cutanées évocatrices de SAI sont polymorphes et comportent entre autres: urticaire (au froid ou non), érythème, aphtose (buccale ou bipolaire), folliculite, papule, éruption évanescence, dermatose neutrophilique; elles sont variables suivant les syndromes, mais le plus souvent similaires chez un même individu ou dans une même famille.

biologiques cardinaux: fièvre marquée, éruption cutanée maculo-papuleuse, évanescence, arthralgies ou arthrites et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles en l'absence de facteur rhumatoïde ou d'anticorps antinucléaires. Sensible aux biothérapies anti-IL1, la maladie de Still fait partie des syndromes auto-inflammatoires, même si les mécanismes moléculaires et cellulaires qui la sous-tendent n'ont pas encore été totalement élucidés.

#### 2. Le syndrome de Schnitzler

Ce syndrome est défini par l'association d'une urticaire acquise à l'âge adulte et d'une IgG ou M monoclonale. Il partage avec les cryopyrinopathies une éruption très similaire sur le plan clinique et histologique (urticaire neutrophilique). Une équipe néerlandaise a rapporté la présence de mutations somatiques de *NLRP3* restreintes à la lignée myéloïde chez des patients avec un syndrome de Schnitzler.

#### 3. Le syndrome de Marshall

Ce syndrome (appelé aussi PFAPA pour *Periodic fever aphthous stomatitis pharyngitis adenitis*) est une des causes les plus fréquentes de fièvre récurrente en pédiatrie. Il associe des poussées fébriles récurrentes, de périodicité régulière (environ une fois par mois) avec pharyngite, aphtes buccaux, adénopathies cervicales, parfois céphalées, et douleurs abdominales pendant 2 à 7 jours. En théorie, les signes disparaissent à l'adolescence, mais des cas chez l'adulte ont déjà été décrits.

#### 4. Le syndrome des abcès aseptiques

Il est défini par l'existence d'abcès tissulaires diffus à polynucléaires neutrophiles majoritairement dans des organes intra-abdominaux, et plus rarement extra-abdominaux (poumon, cerveau, peau). Il est souvent associé à la maladie de Crohn ou à la polychondrite atrophique, voire à un *Pyoderma gangrenosum*, mais il peut être isolé. Il y a parfois des antécédents familiaux de maladie inflammatoire du tube digestif, de sarcoïdose, mais pas d'abcès aseptique.

*nosum*, mais il peut être isolé. Il y a parfois des antécédents familiaux de maladie inflammatoire du tube digestif, de sarcoïdose, mais pas d'abcès aseptique.

#### La stratégie diagnostique

La survenue d'épisodes répétés fébriles AVEC un syndrome inflammatoire biologique prouvé en crise (CRP) à 3 reprises est évocatrice de SAI. L'interrogatoire est ensuite crucial pour s'orienter vers telle ou telle maladie. Les éléments les plus importants sont:

- l'âge au début des signes (1<sup>re</sup> année de vie pour les CAPS ou le MKD), avant 10 ans pour la FMF, après 50 ans pour le syndrome de Schnitzler;
- la durée des crises: longues dans le TRAPS et la maladie de Still, courtes dans la FMF;
- l'origine géographique: méditerranéenne pour la FMF;
- l'arbre généalogique pour le type de transmission: récessif (parents indemnes) ou dominant (toutes les générations sont atteintes);
- les signes associés à la fièvre: au premier plan cutanés (**tableau II** et **fig. 1**) (et le type de lésions), rhumatologiques, digestifs, et au second plan ORL, ophtalmologiques, neurologiques.

#### La stratégie thérapeutique

Le traitement de la FMF repose sur la colchicine quotidienne à vie qui permet de prévenir les crises et l'amylose inflammatoire.

Le traitement des CAPS repose sur les anti-interleukines 1 qui ont l'autorisation de mise sur le marché; il permet de prévenir les crises et la survenue de l'amylose inflammatoire.

Dans le TRAPS, les corticostéroïdes en crise permettent de diminuer la sévérité et la durée des accès inflammatoires qui peuvent durer plusieurs semaines et dans certains cas être subintrants. Les

malades répondent cependant très bien aux biothérapies anti-IL1.

Dans le MKD, les traitements qui semblent les plus efficaces à ce jour sont les biothérapies de type anti-IL1.

Pour les autres SAI, notamment les très rares, le traitement n'est pas totalement codifié et peut nécessiter l'avis des experts du centre de référence des maladies auto-inflammatoires qui proposent à ce titre des réunions de concertation pluridisciplinaires mensuelles accessibles à tous par webconférence (<https://ceremaia.fr/professionnel.html>) [2, 3, 5-8, 11, 15].

## ■ Conclusion

Un syndrome auto-inflammatoire peut être évoqué par un dermatologue devant des signes cutanés débutant tôt dans la vie et évoluant par crises récidivantes stéréotypées de fièvre avec arthromyalgies, signes digestifs et syndrome inflammatoire biologique. Il faut toujours rechercher des antécédents similaires familiaux. Une biopsie cutanée peut être utile pour orienter le diagnostic étiologique, surtout en présence d'un infiltrat neutrophilique. Des progrès très importants ont été effectués depuis 5 ans

dans la physiopathologie de ces maladies, permettant de découvrir de nombreuses mutations génétiques à l'origine de SAI rares.

## BIBLIOGRAPHIE

1. GRATEAU G, HENTGEN V, STOJANOVIC KS *et al.* How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:624-629.
2. GEORGIN-LAVIALLE S, RODRIGUES F, HENTGEN V *et al.* Panorama des maladies auto-inflammatoires. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30036-5.
3. GEORGIN-LAVIALLE S, HENTGEN V, STANKOVIC STOJANOVIC K *et al.* La fièvre méditerranéenne familiale. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30041-9.
4. SÖNMEZ HE, BATU ED, ÖZEN S. Familial Mediterranean fever: current perspectives. *J Inflamm Res*, 2016;9:13-20.
5. QUARTIER P, RODRIGUES F, GEORGIN-LAVIALLE S. Cryopyrinopathies. *Rev Med Interne*, 2017. pii: S0248-8663(17)30635-5.
6. GEORGIN-LAVIALLE S, KONE-PAUT I, DELALEU J *et al.* Le Syndrome TRAPS. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30038-9.
7. GALEOTTI C, GEORGIN-LAVIALLE S, SARRABAY G *et al.* [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*, 2018;39:265-270.
8. RODRIGUES F, HENTGEN V, BACHMEYER C *et al.* Les maladies associées aux mutations de NLRC4. *Rev Med Interne*, 2018. pii: S0248-8663(18)30039-0.
9. MASTERS SL, LAGOU V, JÉRU I *et al.* Familial autoinflammation with neutrophilic dermatosis reveals a regulatory mechanism of pyrin activation. *Sci Transl Med*, 2016;8:332ra45.
10. ZHOU Q, WANG H, SCHWARTZ DM *et al.* Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet*, 2016;48:67-73.
11. FAYAND A, SARRABAY G, BELOT A *et al.* Les multiples facettes du déficit en ADA2. *Rev Med Interne*, 2017. pii: S0248-8663(17)31178-5.
12. NAVON ELKAN P, PIERCE SB, SEGEL R *et al.* Mutant adenosine deaminase 2 in a polyarteritis nodosa vasculopathy. *N Engl J Med*, 2014;370:921-931.
13. ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO AK *et al.* Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med*, 2014;370:911-920.
14. PICARD C, BELOT A. [Type I interferonopathies. Literature review]. *Rev Med Interne*, 2016 Sep 19; pii: S0248-8663(16)30530-6. doi: 10.1016/j.revmed.2016.08.016. [Epub ahead of print]
15. TER HAAR NM, OSWALD M, JEYARATNAM J *et al.* Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:1636-1644.

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



**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**

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://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>.