



réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



**Que doit savoir le dermatologue
à propos des déficits immunitaires héréditaires ?**

Onychomycoses : l'examen diagnostique clé existe

Nouveautés dans la prise en charge du lupus

Signes cutanéomuqueux des MICI de l'enfant

Peau et immunologie

Immunogénicité et perte d'efficacité des biothérapies

Revue de presse : aux confins de la dermatologie



réalités

THÉRAPEUTIQUES
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

PUBLICITÉ

D. Chargy

CHEF DE PROJET WEB

J. Nakache

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

Imprimeries de Champagne
Z.I. Les Franchises
Rue de l'étoile - 52200 Langres
Commission Paritaire : 0117 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2015



Cahier 1 #240
Février 2015

➔ REVUES GÉNÉRALES

5 Que doit savoir le dermatologue à propos des déficits immunitaires héréditaires?

R. Lévy, C. Picard

12 Onychomycoses : l'examen diagnostique clé existe

C. Barthaux

15 Nouveautés dans la prise en charge du lupus

N. Limal

20 Signes cutanéomuqueux des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) de l'enfant

M. Rybojad

24 Peau et immunologie

J.-D. Bouaziz, M. Rybojad

➔ MISE AU POINT

28 Immunogénicité et perte d'efficacité des biothérapies : impact sur les stratégies thérapeutiques

Z. Reguiai

➔ REVUE DE PRESSE

31 Aux confins de la dermatologie

Ph. Berbis

Un bulletin d'abonnement est en page 19.

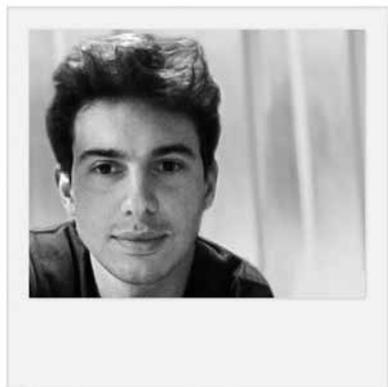
Un cahier 2 "L'immunologie au cœur de la rosacée" est routé avec ce numéro

Image de couverture : © Shutterstock.

Que doit savoir le dermatologue à propos des déficits immunitaires héréditaires ?

RÉSUMÉ: Les déficits immunitaires héréditaires (DIH) sont des maladies génétiques rares qui ont une fréquence estimée à 1 naissance sur 4 000 dans la population générale. Il existe actuellement plus de 270 DIH décrits dont la majorité ont une cause moléculaire identifiée. Seuls les DIH sont détaillés dans ce chapitre. Les déficits immunitaires acquis ne seront pas traités. La majorité des DIH sont symptomatiques au cours de l'enfance, mais de plus en plus de patients adultes sont identifiés avec des DIH.

Le clinicien doit suspecter un DIH chez un patient présentant des infections récurrentes même banales, mais aussi des infections sévères et/ou inhabituelles dans leur survenue, leur localisation ou leur évolution. Certains DIH peuvent se révéler ou s'accompagner de manifestations cutanéomuqueuses. Le dermatologue doit savoir reconnaître ces signes cliniques pour contribuer au diagnostic des patients atteints de DIH.



→ **R. LÉVY**^{1, 2}, **C. PICARD**^{1, 2, 3}

¹ Laboratoire de Génétique humaine des Malades infectieuses, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, UMR 1163, Faculté de Médecine Paris Descartes, Institut Imagine, PARIS.

² Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, PARIS.

³ Centre d'Étude des Déficiences immunitaires, Hôpital Necker-Enfant malades, PARIS.

Le spectre clinique, biologique et génétique des déficits immunitaires héréditaires (DIH) s'est considérablement élargi sous l'impulsion récente d'avancées technologiques majeures, et principalement celle de l'accès au séquençage complet de l'exome et du génome humain [1]. Ainsi, entre novembre 2011 et avril 2014, plus de trente nouveaux défauts génétiques ont été identifiés [2], s'additionnant à plus de 240 maladies déjà décrites. Ces découvertes, riches d'enseignement, représentent un défi toujours plus grand pour le clinicien.

Classiquement, les DIH se manifestent par des infections précoces et récurrentes à des agents infectieux multiples et opportunistes, traduisant un défaut du développement et/ou de la fonction d'un ou de plusieurs compartiments du système immunitaire. Les manifestations dermatologiques, d'ordre infectieuse ou inflammatoire, sont fréquentes. Le dermatologue est susceptible d'être consulté

en première ligne, lorsque la peau est le seul organe touché ou lorsque l'atteinte cutanée domine le tableau clinique.

Dans cet article, nous traiterons principalement des manifestations infectieuses cutanée et/ou muqueuse associées aux DIH. D'autres manifestations dermatologiques plus rares, granulomateuses ou inflammatoires sont possibles, et seront résumées ensuite (**tableau I**).

Manifestations cutanées infectieuses

1. La susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes (*Mendelian susceptibility to mycobacterial disease* [MSMD])

Le syndrome de prédisposition mendélienne aux infections mycobactériennes est un syndrome rare et hétérogène au plan génétique. Depuis la description en 1996 de mutations

REVUES GÉNÉRALES

Génétique

DIH	Infections virales	Infections bactériennes	Infections fongiques	Granulome	Eczéma	Autres
MSMD	Non	Mycobactéries environnementales BCGite Salmonelle	CCMC*	Non	Non	Vascularite**
Déficit AD en STAT3	VZV	<i>S. aureus</i>	CCMC	Non	Oui	Dysmorphie faciale Hyperlaxité ligamentaire
Déficit AR en IRAK4 et MyD88	Non	<i>S. aureus</i>	Non	Non	Non	-
Granulomatose septique chronique	Non	<i>S. aureus</i> BCGite	Non	Oui	Non	-
Gain de fonction AD en STAT1	Non	<i>S. aureus</i>	CCMC	Non	Non	-
Déficit AR en CARD9	Non	Non	CCMC Dermatophyte	Non	Non	-
Déficit AR en DOCK8	VZV, HSV, MSV, HPV	<i>S. aureus</i>	CCMC	Non	Oui	Carcinome épidermoïde
Déficit AR en EVER1 et EVER2	β-HPV	Non	Non	Non	Non	Carcinome épidermoïde
DICS	VZV	BCGite	CCMC possible	Non	Non	Syndrome d'Omenn
Déficit partiel en RAG1 et RAG2	Non	Non	Non	Oui	Non	Auto-immunité

* pour 25 % des patients avec un déficit en IL12β ou IL12Rβ1; ** association aux infections à *Salmonella* chez les patients avec un déficit en IL12Rβ1; DIH: déficit immunitaire héréditaire; AR: autosomique récessif; AD: autosomique dominant; CMC: candidose cutanéomuqueuse chronique; DICS: déficit immunitaire combiné sévère.

TABLEAU I : Manifestations dermatologiques des DIH.

autosomiques récessives dans le gène *IFNGR1*, codant une chaîne du récepteur à l'IFN-γ, 17 autres défauts génétiques ont été rapportés (11 défauts autosomiques récessifs [AR], 4 autosomiques dominants [AD] et 2 défauts liés à l'X[*]). Ces défauts génétiques sont causés par des mutations dans 10 gènes, tous impliqués soit dans la réponse à l'IFN-γ (*IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *IRF8*, *CYBB*, *) , soit dans la production d'IFN-γ (*IL12B*, *IL12RB1*, *IRF8*, *ISG15* et *NEMO**).

Les patients présentent des infections localisées ou disséminées à mycobactéries peu virulentes soit environnementales, soit par le bacille vaccinal de Calmette et Guérin (BCG), souche vivante atténuée de *Mycobacterium*

bovis. La moitié des patients rapportés dans la littérature présentent également des infections à *Salmonella* (le plus souvent des souches non *typhi*). Enfin, une susceptibilité plus large à d'autres micro-organismes est suggérée par la description faite de patients avec des infections à bactéries intramacrophagiques (*Listeria*, *Nocardia*, *Klebsiella*), champignons dimorphiques (histoplasmosse, paracoccidioïdomycose, coccidioïdomycose). Généralement, les premiers symptômes sont précoces, et la sévérité des signes est variable selon la forme allélique (défaut complet ou partiel en IFNγR1 par exemple). En dehors des infections mycobactériennes disséminées directement, évocatrices d'un DIH et qui justifient d'une prise en charge urgente en milieu spécialisé, le

dermatologue peut être consulté dans le contexte d'une BCGite localisée ou d'extension locorégionale ganglionnaire et d'évolution chronique, inhabituelle ou extensive. Enfin, une vascularite leucocytoclastique, satellite d'infection invasive à *Salmonella*, est parfois observée chez les patients avec un défaut complet en IL12Rβ1 [3].

2. Susceptibilité mendélienne aux infections bactériennes

● Le syndrome hyper-IgE AD (autosomal dominant hyper-IgE syndrome [AD-HIES])

Ce déficit immunitaire, décrit historiquement par S.D. Davis en 1966 puis par R.H. Buckley en 1972, est un syndrome

complexe de transmission autosomique dominante, pour lequel des mutations hétérozygotes du gène codant le facteur de transcription STAT3 ont été mises en évidence en 2007 [4]. Ces mutations ont un effet dominant négatif. Une étude française portant sur 60 patients a permis d'en préciser les caractéristiques cliniques, cellulaires et moléculaires [5]. Ces patients se présentent avec un taux élevé d'IgE par des infections pulmonaires récurrentes bactériennes (90 %) se compliquant souvent de pneumotocèles et d'infections secondaires à *Aspergillus*, des anomalies du tissu conjonctif avec une dysmorphie faciale caractéristique, une ostéopénie, une hyperextensibilité, une rétention des dents de lait, enfin des manifestations cutanées et muqueuses qui ont fait l'objet précis d'une étude en 2011 [6].

Classiquement, on observe :

- une éruption papulopustuleuse et croûteuse néonatale du visage et du scalp régressant en quelques jours ;
- un eczéma papuleux (*prurigo-like*) ou papulopustuleux (*folliculitis-like*) précoce (95 %), prédominant au niveau du visage, du scalp, des épaules, du tronc, et qui se complique constamment d'infection secondaire à staphylocoque ;
- des abcès froids sous-cutanés à staphylocoque ;
- une candidose cutanéomuqueuse chronique touchant la muqueuse orale et les ongles ;
- des infections cutanées virales herpétiques peu sévères.

Le pronostic est globalement favorable, à la faveur d'une prise en charge spécialisée et de nombreuses prophylaxies infectieuses.

● Les déficits en IRAK4 et MyD88

Les déficits AR en IRAK4 et MyD88 ont été décrits en 2003 et 2008, respectivement. Les mutations bi-alléliques décrites sont responsables d'un défaut de signalisation des *Toll-like* récepteurs (TLR), récepteurs de l'immunité innée

reconnaissant des motifs conservés de micro-organismes, de l'IL1R et de l'IL18R, récepteurs de cytokines pro-inflammatoires. Ces patients souffrent d'infections à début précoce, avec un spectre étroit de susceptibilité aux bactéries pyogènes. Il s'agit d'abord d'infections invasives sévères (méningites, bactériémie, abcès profonds, arthrites, ostéomyélites) documentées par ordre décroissant à pneumocoque, staphylocoque ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Ce groupe de patients présente également des infections non invasives, principalement cutanées, causées par *S. aureus* à type de cellulite localisée, de furoncles, de folliculite et des infections ORL (amygdalite, sinusite).

Ces infections ont la particularité d'être associées à un syndrome inflammatoire et une fébricule modérée au début de l'infection. La gravité des infections diminue classiquement avec l'âge [7].

● La granulomatosose septique chronique (*chronic granulomatous disease [CGD]*)

La CGD est un DIH dans lequel des mutations touchent un des gènes codant pour l'une des cinq protéines composant l'enzyme NADPH oxydase phagocytaire ; ils sont responsables d'un défaut de l'explosion oxydative, dans les monocytes, les macrophages et les polynucléaires, essentielle pour l'élimination des micro-organismes intracellulaires.

Les mutations du gène *CYBB* représentent environ 65 % des patients (transmission récessive liée à l'X), les autres formes génétiques sont AR (*NCF1*, *NCF2*, *NCF4* et *CYBA*) [2, 8]. Les patients présentent une susceptibilité particulière aux champignons (*Aspergillus fumigatus* et *nidulans*) et bactéries intracellulaires (*Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Actinomyces* et *Nocardia*) mais aussi au staphylocoque et aux entérobactéries.

L'atteinte pulmonaire domine sur le plan infectieux, la peau étant le deuxième site touché avec, chez 50 % des patients environ, des manifestations à type d'abcès sous-cutanés (le plus souvent à staphylocoque), de folliculite, plus rarement des lésions granulomateuses (2 %). Des BCGites localisées ont également été rapportées. D'autres atteintes d'organe sont possibles et font la gravité de la maladie, notamment au niveau du cerveau, de l'œil, du tube digestif, du foie ou du cœur [9].

3. Susceptibilité mendélienne aux infections fongiques

● La candidose cutanéomuqueuse chronique

La candidose cutanéomuqueuse chronique (CCMC) se caractérise par des infections superficielles persistantes ou récurrentes de la peau (intertrigo, perlèche), des muqueuses (buccale, œsophagienne, génitale) et des ongles (onychomycose) par *Candida* (principalement *C. albicans*). Elle est fréquente dans le contexte d'une lymphopénie T profonde quantitative ou qualitative, héréditaire (déficits immunitaires combinés sévères SCID ou les déficits immunitaires combinés CID) ou acquise (infections par le VIH, immunosuppresseurs, corticothérapie). La CCMC s'associe alors à une susceptibilité large à d'autres micro-organismes. La CCMC est, en revanche, au premier plan (voire la seule manifestation d'ordre infectieuse) dans certains DIH pour lesquels il existe un défaut de l'immunité impliquant l'interleukine 17 (IL17).

Ainsi, la CCMC est présente chez 85 % des patients HIES-AD, 25 % des patients avec un déficit en IL12 β ou IL12R β 1 (qui présentent également une susceptibilité aux mycobactéries) et l'ensemble des patients avec des mutations gain de fonction dans le gène *STAT1*.

REVUES GÉNÉRALES

Génétique

Dans ces quatre DIH, la CCMC est secondaire à un défaut en lymphocytes producteurs d'IL17, dits Th17.

Il existe également des DIH dans lesquels les mutations découvertes sont responsables d'un défaut, non pas de production d'IL17, mais de réponse aux cytokines IL17, comme dans les déficits AR en IL17RA, ACT1 et AD en IL17F. Enfin, chez les patients APS-1 (*auto-immune polyendocrinopathy syndrome type 1*) qui ont des mutations perte de fonction dans le gène AIRE (*auto-immune regulator gene*) et qui souffrent de manifestations auto-immunes au premier plan, la CCMC est l'unique manifestation infectieuse, étant attribuée à la présence d'auto-anticorps neutralisants anti-IL17 et IL22, soulignant encore une fois le rôle crucial de l'IL17 pour la protection cutanéomuqueuse contre *Candida* [10].

● Déficit en CARD9

Exceptionnellement (moins de 100 cas publiés), il a été rapporté des patients avec une infection invasive à dermatophyte, un champignon filamenteux cosmopolite, habituellement responsable d'infections banales de la peau, des ongles, du cuir chevelu. Ces patients présentent des infections au niveau du derme, de l'hypoderme et parfois une extension ganglionnaire ou systémique (digestive, cérébrale ou osseuse) en dehors de tout contexte d'immunodéficience acquise, comme une infection par le VIH ou traitement suppressif.

En 2013, un déficit AR en CARD9 (une molécule adaptatrice en aval de récepteurs impliqués dans la reconnaissance de motifs exprimés sur les parois de certains champignons) a été retrouvé chez 17 patients originaires d'Algérie et de Tunisie souffrant d'infection sévère à dermatophyte et parfois d'une candidose orale. Sur le plan histologique, les biopsies du derme et/ou des ganglions atteints retrouvent un atteinte granu-

lomateuse avec parfois le pathogène (*Trichophyton rubrum* le plus souvent) au centre des granulomes [11].

4. Susceptibilité mendélienne aux infections virales

● Déficit autosomique récessif en DOCK8

Les mutations AR dans le gène DOCK8 (*dedicator of cytokinesis 8*) sont responsables d'un déficit immunitaire combiné avec hyper-IgE, qui partage avec le syndrome HIES-AD certaines manifestations cliniques comme l'eczéma, les abcès sous-cutanés à staphylocoque, les pneumonies, la candidose cutanéomuqueuse, l'hyperéosinophilie et l'hyper-IgE. Cependant, une caractéristique propre au déficit en DOCK8 est la susceptibilité que présentent les patients aux infections cutanées virales, principalement à *herpes simplex virus* (HSV), HPV, *molluscum contagiosum virus* (MCV) et *varicella zoster virus* (VZV). Ces infections sont sévères, mutilantes, extensives et difficiles à contrôler.

On retrouve également un risque augmenté de développer des complications néoplasiques comme des carcinomes épidermoïdes dans l'enfance ou chez le jeune adulte, ou des hémopathies (lymphome de Burkitt, lymphome T) [12].

● Épidermodysplasie verruciforme (EV) et verrues

L'EV, décrite depuis 1922, se caractérise par une susceptibilité extrême aux β-papillomavirus (une souche habituellement responsable d'infections asymptomatiques dans la population générale). Des mutations homozygotes dans *EVER1* et *EVER2* (codant des protéines transmembranaires impliquées dans l'homéostasie du zinc) ont été rapportées chez environ 75 % des patients atteints d'EV, qui se caractérisent par l'apparition de verrues dès les premières années de vie.

Les lésions habituelles sont des verrues planes du tronc, du cou ou des extrémités, confluentes en plaques, hypo ou hyperpigmentées, parfois verruqueuses ou hyperkératosiques. Les traitements conventionnels sont peu efficaces sur les lésions qui peuvent évoluer vers d'authentiques carcinomes épidermoïdes chez près d'un tiers des patients.

En dehors de ce cadre de susceptibilité étroite à HPV, les verrues sont présentes dans de nombreux DIH, touchant fonctionnellement les lymphocytes T et/ou NK, et s'associent alors à d'autres manifestations comme par exemple dans le déficit AR en DOCK8, le syndrome WHIM (*warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis syndrome*) secondaire à des mutations gain de fonction hétérozygotes dans CXCR4, ou encore le déficit AD en GATA2 responsable d'infections mycobactériennes, d'une myélodysplasie et d'un déficit cellulaire incluant lymphocytes B, NK, cellules dendritiques et monocytes. En règle générale, la présence de verrues sévères ou résistantes à plusieurs traitements doit faire évoquer un DIH. La présence d'autres manifestations infectieuses, hémato-logiques ou l'histoire familiale permettent alors d'orienter le diagnostic génétique [13].

Manifestations inflammatoires et granulomes

1. Le syndrome d'Omenn

Le syndrome d'Omenn se réfère à un sous-ensemble de nourrissons atteints de déficit immunitaire combiné sévère (*severe combined immunodeficiency* [SCID]), chez lesquels il existe une prolifération oligoclonale de lymphocytes T auto-logues, par opposition aux SCID "classiques" se caractérisant par une absence de lymphocytes T. En pratique, les principaux défauts génétiques responsables de SCID avec absence de lymphocytes T

peuvent se compliquer de syndrome d'Omenn [14].

Cette hétérogénéité, en termes de présentation initiale, s'explique en partie par une activité résiduelle mesurable de la protéine mutée dans le syndrome d'Omenn. Cliniquement, on observe une érythrodermie généralisée, une desquamation de la peau, une lymphadénopathie, une splénomégalie et une hépatomégalie avec, sur le plan biologique, une éosinophilie et une augmentation des IgE sériques.

2. Granulomes

En 2008, il a été rapporté chez 3 patients pédiatriques avec, au premier plan, une atteinte granulomateuse cutanée et parfois systémique (poumon, rate, ganglions) l'existence de mutations bi-alléliques et hypomorphiques dans le gène *RAG1* ou *RAG2*, codant pour des protéines impliquées dans la recombinaison des gènes des immunoglobulines et des TCR (*T-cell receptor*) [15]. Les mutations dans ce gène sont habituellement responsables soit de SCID avec absence de lymphocytes T, soit de syndrome d'Omenn.

Sur le plan histologique, il s'agit d'un granulome épithélioïde sans argument pour une cause infectieuse. Depuis cette publication, d'autres auteurs ont rapportés des patients avec des mutations hypomorphiques dans *RAG1* ou dans *RAG2* et une granulomatose isolée (cutanée ou systémique) ou associée à des manifestations auto-immunes (cytopénies, myasthénie, vitiligo, Guillain-Barré), inflammatoires (ostéomyélite multifocale), ou infectieuses dans le contexte d'un DICV pédiatrique (déficit immunitaire commun variable) [16-18].

Enfin, le spectre clinique des mutations dans *RAG1* s'est encore élargi avec l'observation faite de patients ayant une lymphopénie T CD4 isolée, sans autres manifestations [19].

POINTS FORTS

- ➔ Les manifestations dermatologiques des DIH sont très fréquentes et polymorphes.
- ➔ L'atteinte dermatologique, le plus souvent de début précoce, représente une fenêtre diagnostique importante sur le DIH sous-jacent.
- ➔ En dehors des complications infectieuses cutanées et/ou muqueuses, les DIH peuvent se manifester fréquemment par des lésions non infectieuses, à type d'eczéma, d'érythrodermie, de granulomes, ou encore auto-immunes.
- ➔ Mieux caractériser les manifestations cutanées des différents DIH est d'un intérêt crucial dans le dépistage et le traitement précoce des complications immunologiques sévères potentielles.

Conclusion

Les DIH sont des maladies génétiques rares, le plus souvent de début pédiatrique. Les progrès récents, dans les méthodes d'investigation immunologique et génétique, ont permis – conjointement avec une analyse fine du phénotype clinique et immunologique des patients – d'élargir le champ des DIH au-delà des seules manifestations infectieuses précoces, opportunistes multiples et sévères. Ainsi, certains DIH peuvent être diagnostiqués à l'âge adulte, ou encore se manifester par une susceptibilité étroite à des germes peu virulents, ou enfin se présenter avec au premier plan des complications auto-immunes, inflammatoires, granulomateuses ou néoplasiques. D'autres DIH, comme le déficit en *RAG1*, peuvent selon la forme allélique confondre le clinicien du fait de l'hétérogénéité de leur présentation.

L'atteinte dermatologique est fréquente dans les DIH et parfois le seul motif de consultation. L'histoire familiale, la caractérisation clinique et histologique précise des lésions, leur évolution et la présence éventuelle d'autres manifestations systémiques, infectieuses ou non,

doivent faire évoquer de manière large la possibilité d'un DIH et, dans ce cas, faire réaliser un bilan immunologique et génétique spécialisé.

Bibliographie

1. CASANOVA JL, CONLEY ME, SELIGMAN SJ *et al.* Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med*, 2014;211:2137-2149.
2. AL-HERZ W, BOUSFIHA A, CASANOVA JL *et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol*, 2014;5:162.
3. BUSTAMANTE J, BOISSON-DUPUIS S, ABEL L *et al.* Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: Genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol*, 2014;26:454-470.
4. MINEGISHI Y, SAITO M, TSUCHIYA S *et al.* Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2007; 448:1058-1062.
5. CHANDESRIS MO, MELKI I, NATIVIDAD A *et al.* Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)*, 2012;91:e1-e19.
6. OLAIWAN A, CHANDESRIS MO, FRAITAG S *et al.* Cutaneous findings in sporadic and

REVUES GÉNÉRALES

Génétique

- familial autosomal dominant hyper-IgE syndrome: a retrospective, single-center study of 21 patients diagnosed using molecular analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:1167-1172.
7. PICARD C, VON BERNUTH H, GHANDIL P *et al*. Clinical features and outcome of patients with IRAK-4 and MyD88 deficiency. *Medicine* (Baltimore), 2010;89:403-425.
 8. SEGAL BH, LETO TL, GALLIN JI *et al*. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* (Baltimore), 2000;79:170-200.
 9. VAN DEN BERG JM, VAN KOPPEN E, AHLIN A *et al*. Chronic granulomatous disease: the European experience. *PLoS ONE*, 2009;4:e5234.
 10. PUEL A, CYPOWYJ S, MARÓDI L *et al*. Inborn errors of human IL-17 immunity underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012;12:616-622.
 11. LANTERNIER F, PATHAN S, VINCENT QB *et al*. Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med*, 2013;369:1704-1714.
 12. CHU EY, FREEMAN AF, JING H *et al*. Cutaneous manifestations of DOCK8 deficiency syndrome. *Arch Dermatol*, 2012;148:79-84.
 13. LEIDING JW, HOLLAND SM. Warts and all: human papillomavirus in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*, 2012;130:1030-1048.
 14. VILLA A, NOTARANGELO LD, ROIFMAN CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:1082-1086.
 15. SCHUETZ C, HUCK K, GUDOWIUS S *et al*. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med*, 2008;358:2030-2038.
 16. AVILA EM, UZEL G, HSU A *et al*. Highly variable clinical phenotypes of hypomorphic RAG1 mutations. *Pediatrics*, 2010;126:e1248-e1252.
 17. BUCHBINDER D, BAKER R, LEE YN *et al*. Identification of Patients with RAG Mutations Previously Diagnosed with Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Clin Immunol*, 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]
 18. REIFF A, BASSUK AG, CHURCH JA *et al*. Exome sequencing reveals RAG1 mutations in a child with autoimmunity and sterile chronic multifocal osteomyelitis evolving into disseminated granulomatous disease. *J Clin Immunol*, 2013;33:1289-1292.
 19. KUIJPERS TW, IJSPEERT H, VAN LEEUWEN EMM *et al*. Idiopathic CD4+ T lymphopenia without autoimmunity or granulomatous disease in the slipstream of RAG mutations. *Blood*, 2011;117:5892-5896.

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

Onychomycoses : l'examen diagnostique clé existe

RÉSUMÉ: Le diagnostic de mycose d'un ou de plusieurs ongles n'est pas souvent aisé. Les faux négatifs après prélèvement mycologique sont nombreux et compliquent la prise en charge d'un onyxis en pratique quotidienne. Le dermatologue devrait faire plus souvent un prélèvement pour examen histomycologique, qui permet dans bon nombre de cas d'affirmer l'infection et de poser facilement les indications d'un traitement antifongique qu'il soit local ou oral.

→ C. BARTHAUX
Cabinet de Dermatologie,
SAINT-MALO.

Les mycoses unguéales sont un problème de santé publique, c'est un motif de consultation fréquent au cabinet du dermatologue de ville. Le diagnostic mycologique est souvent fait de façon empirique (visuellement), sans preuve mycologique définitive, par le patient lui-même, le podologue, le médecin généraliste ou parfois le dermatologue, alors qu'onyxis n'est pas synonyme de mycose de l'ongle loin s'en faut !

La commercialisation libre des vernis antifongiques fait que de nombreux patients viennent consulter avec un traitement déjà instauré et demandent un traitement enfin "efficace" après plusieurs mois (voire plusieurs années) d'application !

La mise en route d'un antifongique oral (terbinafine ou à défaut griséfuline pour les enfants) expose le patient à des effets secondaires certes rares mais parfois importants. Il est donc important d'avoir une preuve définitive de l'infection fongique avant tout traitement oral, voire avant tout traitement local !

Problèmes posés par l'examen mycologique

Force est de constater les limites de l'examen mycologique "classique" de

laboratoire de biologie médicale (examen direct et mise en culture). Son rendement est faible, c'est-à-dire avec de nombreux faux négatifs, alors que l'allure clinique évoque fortement une onychomycose, à savoir :

- ligne ou tache blanche/jaune (leuconychie vraie longitudinale ou non);
- hyperkératose sous-unguéale friable (en opposition à l'hyperkératose compacte de l'ongle "mécanique") (fig. 1);
- caractère unilatéral et non symétrique;
- contamination progressive de plusieurs ongles par proximité sur le même pied;
- présence d'un intertrigo interdigital suggérant une dermatophytie régionale, un intertrigo inguinal, ou même une dermatite palmoplantaire squameuse qualifiée empiriquement de "psoriasis" ou d'eczéma" alors qu'il n'en est rien !



FIG. 1.

Les prélèvements effectués directement au cabinet sont faciles à réaliser en curetant les débris sous-unguéaux pour examen mycologique; mais, très souvent, le résultat est stérile et il faut expliquer au patient que l'on n'a aucune certitude sur la présence ou non de champignons bien que la clinique le suggère fortement. Il est nécessaire de trancher un dilemme majeur : attendre et prélever dans 3 mois ou traiter à long terme, sans preuve diagnostique objective et sans garantie de résultat ?

L'examen histomycologique

1. Technique de prélèvement

L'examen histomycologique est indolore, simple à faire au cabinet et rapide. À l'aide d'une pince podologique (**fig. 2**), tout en protégeant ses yeux des projections de kératine dure avec une paire de lunettes, on effectue un découpage d'un ou deux fragments de tablette unguéale (les plus compacts possible avec l'hyperkératose sous-jacente) (**fig. 3, 4 et 5**), suivi d'un dépôt dans un tube de formol à 10 % "classique" comme pour un examen de biopsie de peau habituel et standard (**fig. 6**).

Il est important de signaler sur le bon d'analyse qu'il s'agit de fragments de tablette unguéale (kératine dure) pour que le technicien fasse attention à ne



FIG. 2.



FIG. 3.



FIG. 4.



FIG. 5.



FIG. 6.

pas abîmer son dermatome lors du découpage des fragments en lamelles. Des colorations HES et PAS seront faites avec lecture au microscope : la réponse revient en 15 jours, précisant la présence ou non de filaments mycéliens dans la tablette.

2. Avantages

La technique est simple, indolore et rapide. Elle est plus fiable qu'un prélèvement mycologique "classique", en pratique souvent faussement négatif [1]; même les agents fongiques "morts" sous l'effet des traitements antérieurs peuvent être dépistés. Le caractère pathogène de l'agent est mis en évidence puisqu'il est présent dans la tablette, ce qui écarte une contamination du prélèvement ou une colonisation des débris périunguéaux et sous-unguéaux. Certains diagnostics différentiels seront ainsi écartés : onychodystrophie traumatique, psoriasis.

Cette biopsie de la tablette distale peut être réalisée après application de pommade à l'urée pendant 3 semaines, ce qui permet dans le même temps d'effectuer une avulsion mécanique d'une large partie malade de la tablette unguéale, et participe de façon évidente au traitement de l'onychomycose en réduisant la charge fongique de l'ongle. Un relais par un vernis antifongique sur les résidus du lit de l'ongle sera ensuite prescrit : la pénétration du topique dans l'appareil unguéal sera évidemment largement augmentée.

La cotation CCAM : QZFA020 (ADC activité 1) "Exérèse partielle ou totale de la tablette d'un ongle" qui vaut 46,79 euros (tarif secteur 1) est applicable.

Le laboratoire peut envoyer la copie du compte rendu anatomopathologique au patient qui sera beaucoup plus motivé pour se traiter pendant plusieurs mois en ayant la preuve "écrite" et "tangible" de son infection.

REVUES GÉNÉRALES

Ongles

Le pathologiste peut apporter, dans le compte rendu, des arguments en faveur d'une cause traumatique psoriasique ou infectieuse: présence de dépôts sanguins dans la tablette/polynucléaires neutrophiles/parakératose... Il peut même observer des aspects microscopiques en faveur de dermatophytes plutôt que de levures ou de moisissures.

Sur le plan économique enfin, l'examen histomycologique est coté P100 (P = 0,28 euros, soit 28 euros) contre B70 ou B110 (B = 0,27 euros soit 29 euros 70 cts). Le prélèvement fait au laboratoire est quant à lui facturé à part, soit PB qui vaut 2,52 euros) pour l'examen direct + culture mycologique standard.

3. Désavantages

Il n'y a aucune certitude quant à savoir si les agents fongiques sont "vivants" au prélèvement est *a priori* un désavantage, mais est-ce un obstacle au traitement oral antifongique? S'ils sont dans la tablette, logiquement les dermatophytes sont pathologiques et non saprophytes ou contaminants (à l'inverse des moisissures)!

L'examen histomycologique ne permet pas de diagnostic d'espèce, mais est-ce un vrai problème, sachant que la large majorité des onychomycoses des pieds est liée à une infection par dermatophytes [2] (*Trichophyton species*: la candidose des pieds est exceptionnelle chez l'immunocompétent)? En tout cas, la terbinafine orale est fongicide pour toute espèce de dermatophytes, qu'elle soit anthropophile, zoophile ou géophile? Bien entendu, en cas de doute sur une candidose unguéale ou un onyxis à moisissures, on pourra faire appel à un prélèvement mycologique classique (à distance de tout traitement antifongique local ou oral, soit 3 mois) avec examen direct et culture en laboratoire.

Une atteinte psoriasique ou mécanique de l'ongle associée n'est pas exclue

POINTS FORTS

- ↳ Le diagnostic mycologique est souvent posé de façon empirique (visuellement) sans preuve mycologique définitive. Pourtant, tout traitement antifongique d'un ongle, avant d'être débuté, devrait être étayé par un diagnostic (mycologique) de certitude.
- ↳ L'examen mycologique "classique" de biologie médicale (examen direct et mise en culture) est de faible rendement, c'est-à-dire avec de nombreux faux négatifs, ce qui complique l'approche thérapeutique d'un onyxis au quotidien.
- ↳ L'examen histomycologique s'effectue directement au cabinet à l'aide d'une pince podologique par découpage d'un ou deux fragments de tablette unguéale (les plus compacts possibles avec l'hyperkératose sous-jacente), suivi d'un dépôt dans un tube de formol à 10 % "classique" comme pour un examen de biopsie de peau standard.
- ↳ L'examen histomycologique est simple, indolore, rapide et plus fiable qu'un examen mycologique "classique".
- ↳ L'examen histomycologique de l'ongle trouve donc amplement sa place comme examen de première intention pour établir un diagnostic de certitude d'une onychomycose.

par cet examen, mais l'infection fongique est prioritaire à traiter dans un premier temps.

Conclusion et perspectives

Dans l'avenir, ne pourrait-on pas appliquer ce même procédé de *shaving* de la kératine (épluchage à la lame de scalpel) sur l'épiderme humain dans les parties hyperkératosiques? Je l'ai fait moi-même avec demande de coloration PAS; cela m'a permis dans plusieurs cas de prouver un diagnostic d'épidermomycose alors que le patient était traité de façon inadaptée pour un eczéma ou un psoriasis palmoplantaire avec des dermo-corticoides!

À l'heure où la dermatologie comme la médecine deviennent technologiques et font appel à des examens complémentaires de plus en plus élaborés, cet article est un plaidoyer pour revenir régulièrement à des fondamentaux, tout comme

le cytodagnostic de Tzanck pour diagnostiquer un herpès dans une lésion vésiculobulleuse.

L'examen histomycologique de l'ongle a plus d'avantages et moins d'inconvénients que l'examen mycologique direct avec culture. Il a donc amplement sa place comme examen de première intention pour établir un diagnostic de certitude d'une onychomycose.

Bibliographie

1. BARAN R, DAWBER RPR, HANEKE E *et al.* A text Atlas of Nail Disorders. Techniques in investigation and diagnosis. Chapitre 8: onychomycosis and its treatment, 1996, p. 155
2. BARAN R, HAY R, HANEKE E *et al.* Les mycoses unguéales : étapes diagnostique et thérapeutique. 2006 UK 2^e édition; p. 63-64

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

Nouveautés dans la prise en charge du lupus

RÉSUMÉ : L'hydroxychloroquine reste le traitement de base du lupus. Ses effets bénéfiques au cours de la grossesse sont confirmés et les modalités de la surveillance ophtalmologique ont été précisées récemment. Les biothérapies ciblées sur le lymphocyte B n'ont pas supplanté les immunosuppresseurs classiques, mais le belimumab a obtenu l'autorisation de mise sur le marché au cours du lupus actif en dehors des atteintes rénales ou neurologiques. Le rituximab garde sa place au cours des cytopénies ou de certaines atteintes rénales réfractaires, et de nouveaux anticorps monoclonaux comme l'epratuzumab font espérer de nouvelles avancées. La prise en charge doit également intégrer la prévention du risque cardiovasculaire et la prévention des infections. L'adhésion au traitement est essentielle et peut être améliorée par l'éducation thérapeutique.



→ N. LIMAL
Service de Médecine interne,
CHU Henri-Mondor, CRÉTEIL.

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, chronique, de présentation polymorphe mais potentiellement grave. À la différence des vascularites à ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*) et des rhumatismes inflammatoires dont la prise en charge a été révolutionnée par les biothérapies, le traitement du lupus repose toujours essentiellement sur des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs anciens (hydroxychloroquine, corticothérapie, cyclophosphamide...). Cependant, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue par le belimumab et l'efficacité rapportée du rituximab dans certaines indications apportent des possibilités thérapeutiques supplémentaires.

Malgré l'amélioration du pronostic, la mortalité reste plus importante chez les patients atteints de LES comparativement à la population générale, avec une forte proportion de décès en rapport avec des complications cardiovasculaires et infectieuses. La prise en charge du lupus doit donc également intégrer la prévention du risque cardiovasculaire et la prévention des infections.

Les traitements

1. L'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (Plaquenil) à la dose habituelle de 400 mg par jour permet de limiter les poussées de lupus systémique. Elle doit être poursuivie au cours de la grossesse pour prévenir les poussées de la maladie. Il a également été montré une diminution du risque de survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire congénital chez les patientes porteuses d'anticorps anti-SSA traitées par Plaquenil pendant la grossesse [1]. L'étude prospective multicentrique française PLUS, même si elle a montré un risque de poussée du lupus inversement corrélé au taux sanguin du Plaquenil, n'a pas permis de démontrer l'intérêt d'adapter le dosage du Plaquenil à son taux sanguin [2].

En raison de sa demi-vie longue, le dosage sanguin de l'hydroxychloroquine est un bon marqueur de l'observance au traitement et doit donc également être utilisé afin d'éviter une escalade thérapeutique superflue chez des patients non compliants.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

Le principal effet indésirable du Plaquenil est la toxicité rétinienne, qui est corrélée à la dose cumulée. Les recommandations récentes proposent de réaliser *un examen ophtalmologique initial à la recherche d'une contre-indication rétinienne au Plaquenil puis un examen ophtalmologique annuel à partir de 5 ans de traitement* comprenant, en plus de l'examen du fond d'œil, un champ visuel automatisé, plus un examen parmi les trois suivant : électrorétinogramme multifocal, tomographie par cohérence optique (OCT) ou clichés en autofluorescence du fond d'œil. L'examen systématique de la vision des couleurs n'est plus recommandé. En cas de facteur de risque de rétinopathie (patient âgé, insuffisance hépatique ou rénale), de pathologie rétinienne ou maculaire préexistante ou de dose journalière élevée (supérieure à 6,5 mg/kg d'hydroxychloroquine), la surveillance ophtalmologique sera rapprochée [3].

2. Les immunosuppresseurs

Ils restent les traitements de référence des atteintes viscérales, associés à la corticothérapie.

Le **méthotrexate** est indiqué pour les atteintes articulaires cortico-dépendantes, par voie orale ou sous-cutanée.

L'**azathioprine** est utilisé en relais du cyclophosphamide au cours des atteintes neurologiques, supplanté par le Cellcept au cours du traitement d'entretien des atteintes rénales. Il reste une alternative en cas de contre-indication au Cellcept ou au cours de la grossesse, où il est le seul immunosuppresseur toléré.

Le **mycophénolate mofétil** est une alternative au cyclophosphamide en traitement d'attaque des atteintes rénales prolifératives (classes III et IV de l'OMS) à la dose de 3 g/jour (2 g/jour chez les Asiatiques). Il a montré sa

supériorité sur l'azathioprine au cours du traitement d'entretien des atteintes rénales prolifératives [4]. Il est également recommandé pour le traitement des glomérulopathies extramembraneuses (classe V de l'OMS).

Le **cyclophosphamide** reste le traitement de référence des atteintes sévères du lupus, notamment rénales ou neuropsychiatriques.

Les **inhibiteurs de calcineurine**, en particulier le tacrolimus, ont été utilisés avec succès, en association aux autres immunosuppresseurs, au cours d'atteintes rénales réfractaires.

3. Les biothérapies

• Le rituximab

L'efficacité du rituximab a été rapportée au cours du lupus, bien que les grandes études randomisées EXPLORER et LUNAR ne soient pas parvenues à le confirmer. Cependant, dans ces études, le rituximab et le placebo étaient associés au traitement standard, notamment la corticothérapie, et aucune étude randomisée n'a comparé le rituximab à un traitement de référence. De nombreuses études observationnelles rapportent une efficacité du rituximab probablement surestimée par un biais de publication, mais qui est bien documentée au cours des atteintes rénales réfractaires [5] et des cytopénies auto-immunes.

Au cours des thrombopénies ou des anémies hémolytiques auto-immunes, le rituximab apparaît comme le traitement de première intention en cas de corticodépendance [6]. Il peut être administré à la dose utilisée dans la polyarthrite rhumatoïde, de 1 000 mg à J1 et J15 [7]. Il n'y a cependant pas d'AMM pour ce traitement. Les vaccinations contre le pneumocoque, le méningocoque et l'*Hæmophilus* sont préconisées avant de débiter le traitement,

(idéalement au moins 15 jours avant), d'autant plus que, dans ces indications, en cas d'échec du traitement médical, une splénectomie sera discutée.

Le rituximab pourrait également permettre une épargne cortisonique, comme le suggère cette étude observationnelle prospective : 50 patients consécutifs avec glomérulonéphrite de classe III, IV ou V ont été traités par rituximab 1 000 mg à J1 et J15, bolus de méthylprednisolone 500 mg à J1 et J15 + mycophénolate mofétil *sans corticothérapie orale*. À 37 semaines, une réponse complète était obtenue chez 72 % des patients et une réponse partielle chez 18 % [8]. Ces résultats encourageants devront être confirmés par une étude randomisée.

• Le belimumab

BlyS (*B lymphocyte stimulator*, également appelée BAFF) est une cytokine qui intervient dans l'homéostasie du lymphocyte B, avec un rôle de régulation de la survie du lymphocyte B et de la tolérance au soi. Les souris transgéniques qui expriment BlyS constitutivement développent un syndrome lupique associé à des anticorps antinucléaires. Chez les patients lupiques, l'activité de la maladie est corrélée au taux de BlyS [9].

Le belimumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre la protéine BlyS soluble qui a montré son efficacité dans deux études randomisées en double aveugle de phase III. Les deux études ont comparé deux doses de belimumab (1 mg/kg et 10 mg/kg) au placebo chez des patients ayant un lupus actif (SELENA-SLEDAI > 6) pendant 48 et 72 semaines : études BLISS-52 [10] et BLISS-76 [11]. Les patients avec atteinte neuropsychiatrique et atteinte rénale étaient exclus.

Le critère de jugement principal était un critère composite, le *SLE Responder Index* (SRI). Cet index mesure l'activité

de la maladie à l'aide de trois paramètres: l'index d'activité de la maladie (SLEDAI, *systemic lupus erythematosus disease activity index*), composé de critères cliniques et biologiques; le BILAG (*British isles lupus assessment group index*), score clinique d'activité par organe; et le PGA (*physician global assessment*), qui tient compte de l'impression générale du médecin traitant.

Les traitements ont été administrés tous les 28 jours jusqu'à 48 semaines (BLISS-52) et jusqu'à 72 semaines (BLISS-76).

Le pourcentage de répondeurs SRI à 52 semaines a été plus élevé avec le belimumab 10 mg/kg qu'avec le placebo: – étude BLISS-52: 57,6 % vs 43,6 %, soit une différence de 14,03 % (p = 0,0006); – étude BLISS-76: 43,2 % vs 33,8 %, soit une différence de 9,41 % (p = 0,0207); – analyse combinée des 2 études: 50,6 % vs 38,8 %, soit une différence de 11,8 % (p < 0,0001).

Dans l'étude BLISS-76, le bénéfice du traitement n'était plus significatif à 76 semaines comparativement au placebo.

Les critères associés à une meilleure réponse étaient un score de SELENA-SLEDAI supérieur ou égal à 10, un taux de C3/C4 bas et des anticorps anti-DNA élevés.

La tolérance du traitement était bonne, il n'y a pas eu plus d'infections chez

les patients traités par belimumab. Les réactions d'hypersensibilité ont nécessité un arrêt du traitement chez 1 % des patients traités (0,3 % dans le groupe placebo).

Le belimumab s'administre en perfusion intraveineuse d'une heure à S0, S2, S4, puis toutes les 4 semaines. Selon l'AMM, il est indiqué en association au traitement habituel chez les patients adultes atteints de lupus systémique actif avec présence d'autoanticorps et activité de la maladie élevée (définie par exemple par la présence d'anticorps anti-ADN natifs et d'un complément bas) malgré un traitement standard, en l'absence d'atteinte rénale ou neurologique sévère. En pratique, ce traitement semble réservé aux lupus articulaires restant corticodépendants malgré un traitement immunosuppresseur de première intention. Des études sont en cours pour évaluer son intérêt dans d'autres indications, notamment au cours des atteintes rénales.

● **L'epratuzumab**

CD22 est exprimé à la surface des lymphocytes B matures avant leur différenciation en plasmocytes. L'epratuzumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui reconnaît le CD22, entraînant une inhibition des lymphocytes B actifs et une diminution de 30 à 45 % des lymphocytes B circulants. Il est en cours d'évaluation, avec des premiers résultats prometteurs en termes d'efficacité et de tolérance [12].

La prévention du risque cardiovasculaire

Il existe au cours du lupus systémique une augmentation du risque cardiovasculaire, indépendamment de l'existence d'un syndrome des antiphospholipides, responsable d'une morbi-mortalité importante, avec notamment un risque d'infarctus du myocarde multiplié par 2 à 10 et un risque d'accident vasculaire cérébral multiplié par 7,9.

Ceci a conduit à l'élaboration de recommandations par le groupe FLEUR (France lupus érythémateux systémique réseau) et les centres de référence et de compétence des lupus et syndromes des antiphospholipides [13]. Il est notamment recommandé de considérer le lupus comme un facteur de risque supplémentaire pour le calcul de l'objectif de LDL-cholestérol et la prescription de statine en prévention primaire. En prévention secondaire, un objectif de LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/L est recommandé. La prescription d'aspirine à faible dose peut être proposée en prévention primaire chez les patients porteurs d'une biologie antiphospholipide positive (anticardiolipide et/ou anticoagulant circulant confirmé à 12 semaines) et chez les patients à haut risque d'événement cardiovasculaire fatal > 5 % à 10 ans selon la table SCORE (recommandations de bon usage des antiplaquettaires, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2012) (**tableau I**).

Évaluation au moins annuelle des facteurs de risque modifiables		
Objectifs lipidiques	Prévention primaire	Cible de LDL-cholestérol selon le nombre de facteurs de risque (âge, tabac, antécédents familiaux, diabète, HDL < 0,40 g/L) + 1 (lupus) (- 1 si HDL > 0,60 g/L)
	Prévention secondaire	LDL-cholestérol < 0,7 g/L
Prévention primaire par aspirine	En présence d'un anticoagulant circulant lupique et/ou d'un anticorps anticardiolipine persistant à titre modéré à élevé et/ou si risque d'événement cardiovasculaire fatal > 5 % à 10 ans	

TABLEAU I: Objectifs recommandés au cours du lupus systémique et indications de la prophylaxie primaire par aspirine.

REVUES GÉNÉRALES

Médecine interne

POINTS FORTS

- ➔ L'hydroxychloroquine reste le traitement de base du lupus. Son dosage sanguin permet d'évaluer l'observance thérapeutique.
- ➔ Les biothérapies ciblées sur le lymphocyte B n'ont pas encore supplanté les immunosuppresseurs classiques :
 - l'efficacité du rituximab n'a pas été démontrée dans les études randomisées, même s'il garde un intérêt dans certaines indications ;
 - le belimumab a obtenu une AMM au cours du lupus actif après échec d'un premier traitement immunosuppresseur, mais son coût élevé et l'absence d'évaluation au cours des atteintes rénales et neuropsychiatriques limitent ses indications ;
 - l'epratuzumab, qui cible le CD22, montre des résultats encourageants dans les premières études, mais est encore en phase d'évaluation.
- ➔ L'amélioration de la morbi-mortalité passe par une prise en charge du risque cardiovasculaire en considérant le lupus comme un facteur de risque à part entière.
- ➔ L'immunosuppression induite par les traitements doit être prise en compte en sensibilisant les patients au risque infectieux, par le suivi des recommandations vaccinales et par la prescription d'une antibioprofylaxie de la pneumocystose selon le degré d'immunodépression.

La prévention du risque infectieux

Elle repose sur une prescription de corticoïdes et d'immunosuppresseurs adaptée à l'activité du lupus. Une prophylaxie de la pneumocystose par Bactrim doit être envisagée chez les patients sous immunosuppresseur. Un traitement éradicateur de l'anguillulose par ivermectine est indiqué chez les patients ayant séjourné en zone d'endémie traités par corticoïdes.

Le calendrier vaccinal doit être respecté en suivant les recommandations récentes (**tableau II**).

Conclusion

La prise en charge du lupus repose toujours sur des mesures préventives (protection solaire, éviction des estrogènes) et l'hydroxychloroquine, associés à la corticothérapie et aux traitements immunosuppresseurs en fonction de la sévérité de la maladie. La prise en charge au long cours ne doit pas négliger la prévention cardiovasculaire et la limitation des risques infectieux, qui sont des éléments du pronostic. L'apport des biothérapies ciblées sur le lymphocyte B reste pour le moment relativement modeste, mais des traitements prometteurs sont en cours d'évaluation, comme l'epratuzumab, anticorps monoclonal anti-CD22. L'utilisation de traitements nouveaux, gratifiante pour le médecin et source d'espoir pour le patient, ne doit pas faire oublier l'importance de l'adhésion au traitement, qui doit être régulièrement réévaluée et optimisée dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

	Vaccins contre-indiqués	Vaccins spécifiquement recommandés	Vaccins recommandés en population générale
Patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • BCG • Fièvre jaune¹ • Grippe vivant atténué • ROR¹ • Varicelle¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • Grippe saisonnière (vaccin inactivé) • Pneumocoque² 	<ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie, tétanos, polio et coqueluche • <i>Hæmophilus influenzae</i> b • Hépatite B • Méningocoque C (conjugué) • Papillomavirus

TABLEAU II : Tableau récapitulatif des recommandations vaccinales spécifiques chez les personnes immunodéprimées [14].

¹ Chez les patients traités par corticothérapie à une posologie ≤ 10 mg/j d'équivalent prednisone et ne recevant pas de traitement immunosuppresseur et/ou de biothérapie, la vaccination par un vaccin vivant peut être réalisée. Pour des posologies supérieures à 10 mg/j d'équivalent prednisone, la vaccination reste possible seulement si la corticothérapie est prescrite depuis moins de 2 semaines (sauf pour les bolus de corticoïdes, qui contre-indiquent l'administration d'un vaccin vivant durant les 3 mois qui suivent).

² Le Haut Conseil de la santé publique recommande, pour la vaccination antipneumococcique chez le patient immunodéprimé, une dose de vaccin non conjugué Prevenar 13 suivie 8 semaines plus tard d'une dose de vaccin non conjugué Pneumo 23 [15].

Bibliographie

1. IZMIRLY PM, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, PISONI CN *et al.* Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation*, 2012;126:76-82.

2. COSTEDOAT-CHALUMEAU N, GALICIER L, AUMAÎTRE O *et al.* Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1786-1792.
3. MARMOR MF, KELLNER U, LAI TY *et al.* Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011;118:415-422.
4. DOOLEY MA, JAYNE D, GINZLER EM *et al.* Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2011;365:1886-1895.
5. GUNNARSSON I, JONSDOTTIR T. Rituximab treatment in lupus nephritis--where do we stand? *Lupus*, 2013;22:381-389.
6. DIERICKX D, DELANNOY A, SAJA K *et al.* Anti-CD20 monoclonal antibodies and their use in adult autoimmune disorders. *Am J Hematol*, 2011;86:278-291.
7. MAHEVAS M, EBBO M, AUDIA S *et al.* Efficacy and safety of rituximab given at 1,000 mg on days 1 and 15 compared to the standard regimen to treat adult immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*, 2013;88:858-861.
8. CONDON MB, ASHBY D, PEPPER RJ *et al.* Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1280-1286.
9. PETRI M, STOHL W, CHATHAM W *et al.* Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2008;58:2453-2459.
10. FURIE R, PETRI M, ZAMANI O *et al.* A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2011;63:3918-3930.
11. NAVARRA SV, GUZMÁN RM, GALLACHER AE *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011;377:721-731.
12. WALLACE DJ, KALUNIAN K, PETRI MA *et al.* Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:183-190.
13. ARNAUD L, MATHIAN A, ADOUE D *et al.* Dépistage et prise en charge du risque cardiovasculaire au cours du lupus systémique : élaboration de recommandations pour la pratique clinique, à partir d'une analyse de la littérature et de l'avis d'experts. 3^{es} Journées françaises du lupus systémique. Paris, 12 et 13 septembre 2013.
14. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013 du ministère des Affaires sociales et de la Santé selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante-.pdf [page consultée le 18 avril 2014].
15. Haut Conseil de la santé publique. AVIS relatif aux recommandations de la vaccination pour les adultes et les enfants de plus de 2 ans à risque d'infection invasive à pneumocoque. HSCP, 25 avril 2013. Disponible sur https://www.mesvaccins.net/textes/20130425-Avis_pneumo.pdf [page consultée le 18 avril 2014].

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

REVUES GÉNÉRALES

Maladies inflammatoires

Signes cutanéomuqueux des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) de l'enfant

RÉSUMÉ : L'évolution des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) est caractérisée par l'alternance de poussées et de rémissions, et peut être ponctuée par la survenue de diverses manifestations extra-intestinales. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) s'accompagnent de manifestations extradigestives, dont la fréquence est mal connue chez l'enfant.

Les atteintes cutanéomuqueuses semblent fréquentes au sein des manifestations extradigestives. Elles peuvent émailler l'évolution d'une MICI connue, accompagner des symptômes digestifs ou les précéder, permettant alors le diagnostic d'une MICI latente. Celles-ci peuvent être classées en : manifestations spécifiques de la MC, associées ou réactionnelles, non spécifiques, carencielles ou liées aux traitements.

Le traitement est difficile et exige la collaboration entre dermatologue et gastro-entérologue, le pronostic et la qualité de vie des enfants pouvant être mis en jeu. La corticothérapie générale est souvent efficace, mais se heurte souvent à l'exigence d'une dose-seuil élevée pour contrôler les signes cliniques.

C'est dans ces cas que se discute : l'intérêt des antibiotiques macrolides ou métronidazole, en utilisant leurs propriétés anti-inflammatoires. L'azathioprine est souvent préconisé pour contrôler les formes graves de la maladie. Les Ac anti-TNF α ont un intérêt certain, mais encore mal documenté.



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

Les MICI sont des maladies inflammatoires chroniques intestinales qui regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La MC est caractérisée par une inflammation **granulomateuse transmurale**, asymétrique et segmentaire, pouvant atteindre tout le tube digestif.

La RCH est caractérisée par une inflammation non granulomateuse, limitée à la muqueuse, avec une disposition continue des lésions, pouvant s'étendre du rectum à l'ensemble du côlon. Leur évolution est caractérisée par l'alternance de poussées et de rémissions, et peut être ponctuée par la survenue de **diverses manifestations extra-intestinales**.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) s'accom-

pagnent de manifestations extradigestives dont la fréquence est mal connue chez l'enfant.

Ces manifestations sont l'objet de publications anecdotiques. Ainsi, l'extrapolation de l'adulte à l'enfant n'est pas possible. Ces manifestations sont essentiellement dermatologiques, rhumatologiques (spondylarthropathies et arthrites périphériques), ophtalmologiques (épiscélrite et uvéite) et hépatiques (cholangite sclérosante).

Les atteintes **cutanéomuqueuses** semblent fréquentes au sein des manifestations extradigestives. Elles peuvent émailler l'évolution d'une MICI connue, accompagner des symptômes digestifs ou les précéder, permettant alors le diagnostic d'une MICI latente.

Ce diagnostic précoce permet une meilleure prise en charge de la maladie et d'instituer un traitement spécifique d'une dermatose qui peut menacer le pronostic fonctionnel et être à l'origine d'un véritable handicap.

Dans ce travail, nous présentons les principales manifestations cutanées associées aux MICI de l'enfant. Celles-ci peuvent être classées en :

- manifestations spécifiques de la MC;
- manifestations associées réactionnelles aux MICI;
- manifestations non spécifiques, essentiellement carencielles ou liées aux traitements immunosuppresseurs.

Nous n'aborderons ici que les deux premières catégories et surtout les particularités pédiatriques observées chez l'enfant.

Manifestations cutanées spécifiques de la maladie de Crohn

1. Maladie de Crohn cutanée dite "métastatique"

La maladie de Crohn cutanée (MCC), appelée improprement "métastatique", est une dermatose inflammatoire chronique marquée histologiquement par un granulome épithélioïde et géantocellulaire, sans nécrose caséuse. Elle se distingue de la MC périnéale par l'existence d'intervalles de peau saine entre le tube digestif et l'atteinte granulomateuse cutanée. **La MCC est rare et peut précéder l'atteinte intestinale de la MC.**

La sémiologie de la MCC est polymorphe, mais la lésion élémentaire est le plus souvent une papule ou une plaque infiltrée, typiquement associée à des ulcérations ou des pustules et prédominant dans les plis inguinaux, interfessiers ou plus rarement axillaires. Les lésions peuvent siéger sur les membres inférieurs, le tronc ou les membres supé-

rieurs. Le polymorphisme sémiologique de la MCC rend le diagnostic souvent difficile cliniquement.

La biopsie est indispensable au diagnostic. Elle montre la présence de granulomes associés ou non à un infiltrat neutrophilique, plus ou moins dense, sans nécrose caséuse. Les colorations de Ziehl-Neelsen et de Grocott sont négatives.

Les diagnostics différentiels sont représentés par les infections cutanées bactériennes (notamment à mycobactérie) ou fongiques, les dermatoses neutrophiliques et les autres causes de granulomatoses cutanées. L'évolution de la MCC est inconstamment parallèle à celle de la MC intestinale.

2. Maladie de Crohn périnéale (ou "périnéale") (fig. 1)

Elle se distingue de la MCC par le caractère contigu au tube digestif de l'atteinte cutanée granulomateuse.

>>> **Les fistules entériques** représentent une complication extrêmement invalidante et parfois révélatrice de la MC. Elles surviennent chez environ un tiers des patients atteints de la MC. Ces fistules peuvent être internes (entéroentériques, entérovésicales, rectovaginales) ou entérocutanées. Les fistules entérocutanées s'extériorisent le plus souvent au niveau anopérinéal et sont particulièrement associées aux MC avec atteinte colrectale. Les



FIG. 1: Rhagades très évocatrices de maladie de Crohn pédiatrique.

autres lésions anogénitales de la MC sont extrêmement polymorphes : abcès, ulcères, lésions polyloïdes, lésions végétantes, fissures.

La prise en charge de la MC périnéale, très souvent médocochirurgicale, est complexe. L'efficacité des antibiotiques et des immunosuppresseurs est modeste. Celle de l'infliximab est inconstante ou souvent transitoire, et le recours à la chirurgie d'exérèse (proctectomie) peut être nécessaire.

>>> **Les lésions anopérinéales (LAP)** sont un autre mode d'entrée dans la maladie. Il s'agit le plus souvent de fissures anales chroniques, souvent recouvertes d'une pseudo-marisque ayant l'aspect d'un capuchon plus ou moins inflammatoire. Ces lésions sont volontiers multiples, commissurales et/ou latérales, récidivantes. Plus rarement au début, on peut observer des lésions plus délabrantes, pouvant s'étendre aux organes génitaux externes ou au sillon interfessier. Les LAP primaires (fissures, ulcérations) peuvent se surinfecter et aboutir à des abcès et des fistules évoluant secondairement pour leur propre compte. Ces lésions plus ou moins complexes nécessitent alors un bilan médico-chirurgical qui bénéficie au mieux d'un examen clinique sous anesthésie générale.

>>> **Les lésions oropharyngées** sont le plus souvent spécifiques et semblent être plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte, profilant à la maladie de Crohn de l'enfant une sémiologie dermatologique particulière. Les manifestations réactionnelles sont beaucoup plus rares que chez l'adulte. **Ces lésions oropharyngées doivent être connues du clinicien car elles sont assez particulières sur le plan clinique.**

>>> **La macrochéilite** est marquée par un œdème labial, induré, asymétrique, fissuraire, souvent associé à une chéilite angulaire discrètement infiltrée.

REVUES GÉNÉRALES

Maladies inflammatoires

L'érythème en regard situé sur le versant cutané est plus ou moins étendu et peut être à l'origine d'un véritable préjudice esthétique. Cette macrochéilite se manifeste initialement par des poussées de fréquence variable, puis l'induration labiale devient permanente. Elle peut précéder les signes digestifs de plusieurs années et fait discuter une sarcoïdose, un syndrome de Melkersson-Rosenthal, ou une granulomatose de Miescher et inciter à la réalisation d'une exploration digestive.

>>> **Une hyperplasie œdémateuse et fissuraire** des faces internes des joues, des lèvres et des gencives réalise un aspect en pavé (*cobblestone fig. 2*). **Des ulcérations linéaires** des sillons gingivo-jugaux peuvent être observés. Les lésions réactionnelles à type d'aphtes ou de dermatoses neutrophiliques, à localisations oro-oropharyngée, apparaissent rares chez l'enfant (pyostomatite végétante).

Le traitement est difficile et exige la collaboration entre dermatologue et gastroentérologue. La corticothérapie générale est souvent efficace, mais se heurte souvent à l'exigence d'une dose-seuil élevée, afin de contrôler les signes cliniques.

C'est dans ces cas que se discute: l'intérêt des antibiotiques tels les macrolides (azithromycine) ou le métronidazole en utilisant leurs propriétés anti-inflammatoires. Le thalidomide peut parfois permettre de



FIG. 2: Hypertrophie gingivale au cours de la maladie de Crohn pédiatrique.

passer un cap. Sa neurotoxicité en limite l'utilisation chez l'enfant. L'azathioprine est parfois préconisée afin de contrôler les formes graves de la maladie. Les Ac anti-TNF α ont un intérêt certain, mais encore mal documentés.

3. Lésions aphtoides de la maladie de Crohn

Bien que possibles au cours de la RCH, les lésions aphtoides sont nettement plus fréquentes au cours de la MC. Environ 10 % des patients suivis pour MC présentent des aphtes buccaux. En revanche, au cours de la MC, les lésions aphtoides orales peuvent présenter l'image histologique typique d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire, non caséux, identique à celle qui peut être observée dans la muqueuse intestinale. Le traitement de fond de la MICI peut suffire à induire la rémission de l'aphtose.

Manifestations cutanées inflammatoires dites "réactionnelles"

Les deux manifestations cutanées inflammatoires les plus fréquentes au cours des MICI sont l'érythème noueux (EN) et le *pyoderma gangrenosum* (PG). Ces lésions peuvent survenir spontanément ou être déclenchées par un traitement médicamenteux, voire un traumatisme physique.

1. Érythème noueux

Les lésions siègent le plus souvent sur les membres inférieurs. Elles sont le plus souvent uniques, mais peuvent être multiples.

2. *Pyoderma gangrenosum* (fig. 3)

Chez les patients présentant une MICI, ayant nécessité la réalisation d'une stomie, le PG a tendance à survenir en zone péristomale. La survenue d'un PG au cours des MICI pourrait être associée



FIG. 3: *Pyoderma gangrenosum*.

à des formes plus sévères de la maladie. Le principal diagnostic différentiel est l'ulcération infectieuse, et les prélèvements microbiologiques sont indispensables dans tous les cas.

Le traitement comporte: la prévention des surinfections, le traitement spécifique reposant en première intention sur la corticothérapie orale (prednisone: 1 mg/kg/jour). Les traitements de seconde intention comprennent notamment la ciclosporine (3 à 5 mg/kg/jour), le mycophénolate mofétil et l'infliximab (5 mg/kg à S0, S2 et S6).

3. Les complications dermatologiques péristomales

Les complications dermatologiques liées aux stomies sont fréquentes, de mécanisme variable et leur prise en charge souvent difficile. Elles peuvent être d'origine locale: dermite de contact allergique (notamment aux dispositifs à usage médical utilisées pour les soins de stomie), dermite irritative (notamment favorisée par la macération, les soins inadaptés), hématome, abcès. Elles peuvent également correspondre à une fistule entéro-cutanée. Enfin, les PG ont tendance à se développer en peau péristomale.

Les lésions carencielles

1. Psoriasis

La prévalence des antécédents personnels de psoriasis a été estimée à environ

POINTS FORTS

- ⇒ Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) s'accompagnent de manifestations extradiigestives dont la fréquence est mal connue chez l'enfant.
- ⇒ Les atteintes cutanéomuqueuses semblent fréquentes au sein des manifestations extradiigestives.
- ⇒ Elles peuvent émailler l'évolution d'une MICI connue, accompagner des symptômes digestifs, ou les précéder, permettant alors le diagnostic d'une MICI latente.
- ⇒ Celles-ci peuvent être classées en manifestations spécifiques de la MC, associées ou réactionnelles, non spécifiques, carencielles ou liées aux traitements.
- ⇒ Le traitement est difficile et exige la collaboration entre dermatologues et gastroentérologues, le pronostic et la qualité de vie des enfants pouvant être mis en jeu.
- ⇒ La corticothérapie générale est souvent efficace, mais se heurte souvent à l'exigence d'une dose-seuil élevée, pour contrôler les signes cliniques.
- ⇒ L'intérêt des antibiotiques est probable.
- ⇒ Les Ac anti-TNF α ont un intérêt certain, mais encore mal documenté.

10 % chez les patients atteints de MC et à environ 6 % chez les patients atteints de RCH, *versus* 2 à 5 % dans la population générale.

Il n'a pas été retrouvé d'association entre, d'une part, la survenue d'un psoriasis et, d'autre part, l'âge de début de la MICI ou la topographie de l'atteinte digestive. Récemment, des preuves se sont accumulées en faveur de l'existence de liens génétiques (polymorphisme du récepteur à l'IL23 communs aux deux maladies entre ces deux maladies inflammatoires).

2. Les réactions paradoxales sous anti-TNF α

On en rapprochera l'apparition sous anti-TNF α d'éruptions psoriasiformes, alors que plusieurs molécules ciblant cette cytokine sont actuellement approuvées et commercialisées dans le traitement du psoriasis. D'autres exemples

sont l'apparition de vascularites cutanées ou de dermatoses granulomateuses.

3. Certaines particularités pédiatriques pourraient se dessiner

Les localisations oropharyngées de la maladie de Crohn sont fréquentes et sans doute sous-estimées dans la littérature. Elles doivent être connues, car leur prise en charge est difficile et nécessite un bilan d'extension du tube digestif. Les nouveaux macrolides ont dans notre expérience un intérêt certain, mais hélas suspensif. L'intérêt des AC anti-TNF α doit être évalué.

La pathogénie est certainement différente des formes réactionnelles. L'existence d'un granulome histologique et/ou d'une lymphoépithélite, associée à un contingent de cellules épithélioïdes, orientent vers la sécrétion d'un "pattern de cytokines" de type Th1, Th17 (TNF α , IFN γ , IL12, IL17, IL22, IL23). Ces don-

nées cliniques doivent être documentées par des études épidémiologiques visant à définir si le profil de la maladie de Crohn de l'enfant est le même que celui de l'adulte. Une meilleure connaissance du profil de la maladie de Crohn de l'enfant en permettra une meilleure prise en charge et orientera vers des biothérapies plus ciblées.

Conclusion

Les dermatoses associées aux MICI sont polymorphes dans leur présentation et leur physiopathologie. La survenue de ces dermatoses est source de retentissement sur la qualité de vie, et elles sont véritablement invalidantes. L'apport du dermatologue est essentiel dans l'orientation des traitements chez ces enfants dont la qualité de vie est altérée, exposant aux complications iatrogènes.

Pour en savoir plus

1. JOSE FA, HEYMAN MB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008; 46:124-133.
2. BERNSTEIN CN, BLANCHARD JF, RAWSTHORNE P *et al*. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol*, 2001;96:1116-1122.
3. REPISO A, ALCÁNTARA M, MUÑOZ-ROSAS C *et al*. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: Prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig*, 2006;98:510-517.
4. GROSSMAN BJ, DE BENEDETTI CD. Extraintestinal manifestations of chronic inflammatory bowel disease in children. *Pro Inst Med Chic*, 1970;28:119.
5. STAWARSKI A, IWANCAK B, KRZESIEK E *et al*. Intestinal complications and extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *Pol Merkur Lekarski*, 2006;20:22-25.
6. TIMANI S, MUTASIM DF. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol*, 2008;26:265-273.
7. MARTÍN DE CARPI J, BERNAL C, GARCÍA ROMERO R *et al*. Good response to infliximab in erythema nodosum complicating paediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006;43:s42

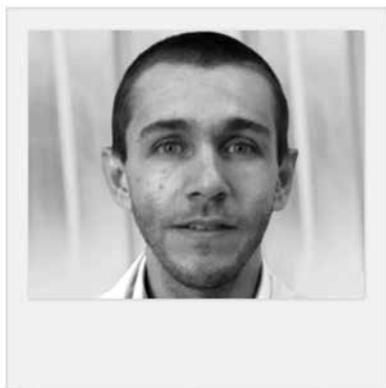
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Peau et immunologie

RÉSUMÉ : La connaissance du fonctionnement du système immunitaire est de plus en plus nécessaire pour comprendre et traiter les maladies dermatologiques inflammatoires, oncologiques et infectieuses.

Les modifications génétiques ou multifactorielles activatrices de l'immunité innée (polynucléaires et macrophages) sont à l'origine des maladies dites auto-inflammatoires. Les modifications génétiques ou multifactorielles activatrices de l'immunité acquise (lymphocytes) sont à l'origine des maladies auto-immunes et allo-immunes. Les modifications génétiques inhibitrices de l'immunité innée ou acquise sont à l'origine d'une susceptibilité accrue aux infections.

Les traitements biologiques qui modifient le système immunitaire (immunothérapies), soit en l'activant, soit en l'inhibant, sont respectivement utilisés pour traiter les cancers et les maladies inflammatoires.



→ J.-D. BOUAZIZ, M. RYBOJAD

Service de Dermatologie
du Pr. Martine Bagot,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La fonction du système immunitaire est de permettre à notre corps de se défendre contre les micro-organismes et d'empêcher la survenue de cancers définissant le concept "d'immunosurveillance". Ces fonctions de défense sont dites effectrices et doivent être adaptées à la situation d'agression sans être trop fortes – avec sinon le risque d'émergence de maladies dirigées contre le soi (maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires) – et sans être trop faibles – avec le risque d'émergence de cancers ou une sensibilité accrue aux infections (déficits immunitaires). Si le système immunitaire n'était que "effecteur", toute activation de celui-ci dans des situations d'agression aboutirait à une boucle d'inflammation incontrôlée : voilà pourquoi un bras "régulateur", ou "anti-inflammatoire", est couplé au bras effecteur de la réponse immune.

Le système immunitaire humain comprend le système immunitaire inné, sorte de système immunitaire archaïque, et le système immunitaire acquis hyperspécialisé en fonction du type de pathogène. Le système immunitaire inné implique essentiellement les polynucléaires et

les macrophages, intervient rapidement dans la réponse immunitaire et constitue la première ligne de défense.

Le système immunitaire acquis, qui caractérise les vertébrés, implique les lymphocytes T et les lymphocytes B (qui produisent les anticorps), met plus de temps à agir, mais agit spécifiquement sur un type de pathogène et se souvient du pathogène impliqué en cas de nouvelle attaque (mémoire immunitaire). Les lymphocytes T ont besoin d'être activés par les cellules dendritiques qui présentent une partie de la molécule pathogène (l'antigène) et leur dit de s'activer.

Les lymphocytes T sont divisés en lymphocytes T CD8 ou lymphocytes T cytotoxiques qui assurent la lyse des cellules tumorales ou infectées, et les lymphocytes T CD4 auxiliaires (appelés aussi T helper = Th) qui aident les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B et qui produisent des molécules solubles appelées interleukines lesquelles ayant une action pro ou anti-inflammatoire. Les lymphocytes T CD4 sont soit effecteurs et alors caractérisés par la production d'interleukines pro-inflammatoires (interféron

gamma = Th1; interleukine 4 = Th2; interleukine 17 = Th17), soit régulateurs et caractérisés alors par les molécules qu'ils expriment (lymphocytes T régulateurs ou Tregs qui sont CD4+ CD25+ CD127-FoxP3+), ou par les interleukines anti-inflammatoires qu'ils produisent (interleukine 10).

Déficit immunitaire responsables d'infections à tropisme cutané

La maladie dermatophytique a été décrite dans les pays du Maghreb comme une infection dermatophytique particulièrement rebelle aux traite-

ments, étendue, profonde (atteinte du derme) avec possibles atteintes systémiques (ganglions, système nerveux central). La prédominance ethnique de cette affection suggérait une composante génétique qui a été découverte en 2012 par une équipe française [1]. En effet, les patients ayant une maladie dermatophytique avaient une mutation inactivatrice d'une molécule appelée CARD9 à l'origine de l'incapacité des lymphocytes T CD4 de type Th17 à se défendre contre les dermatophytes.

Notre équipe à Saint-Louis en a décrit également un cas dans lequel le traitement par posaconazole avait eu une efficacité spectaculaire [2] (**fig. 1**). Le

rôle de l'interleukine 17 dans la défense antimicrobienne contre le *Candida* est également bien reconnu dans la mesure où il existe de nombreuses maladies génétiques avec sensibilité au *Candida* et mutations de l'interleukine 17 (mutation de l'interleukine 17 ou de son récepteur, anticorps anti-IL17, mutation des voies métaboliques aboutissant à la synthèse d'IL17).

Hyperactivation du système immunitaire inné à l'origine des maladies auto-inflammatoires

On appelle inflammasome un complexe protéique intracellulaire des cellules du système immunitaire inné qui s'active avec des signaux extérieurs de "danger" et aboutit à la production d'interleukines pro-inflammatoires et, en particulier, l'interleukine 1 et l'interleukine 18. Lorsque des mutations activatrices de cet inflammasome se produisent, cela aboutit à des maladies auto-inflammatoires dont la plus connue est la maladie périodique avec les lésions de "pseudo-érysipèle" bien connues par le dermatologue. Un autre groupe de maladies auto-inflammatoires est appelé le groupe des cryopyrinopathies (syndrome de Muckle-Wells, CINCA [chronique/infantile/neurologique/cutané/articulaire], urticaire familiale au froid [**fig. 2**]) dans lesquels les manifestations cutanées (urticaire neutrophilique) et systémiques (fièvres, manifestations articulaires) sont déclenchées par le froid. Dans l'urticaire



FIG. 1 : Maladie dermatophytique avant et après posaconazole.



FIG. 2 : Urticaire au froid avec mutation de NLRP3.

REVUES GÉNÉRALES

Immunologie

familiale au froid, la protéine hyperactivée est la protéine NLRP3, et le traitement par anticorps anti-IL1 (canakinumab) qui a l'AMM en France est très efficace.

Comment restaurer la tolérance des lymphocytes aux antigènes du soi?

Dans les maladies auto-immunes, les lymphocytes T (lymphocytes T auto-réactifs) et les lymphocytes B (production d'auto-anticorps) perdent la tolérance et attaquent des antigènes du soi. Ils reconnaissent un antigène spécifique d'un organe (p. ex. la desmogléine 3 dans le pemphigus vulgaire ou la BP180 dans la pemphigoïde bulleuse), l'ADN ou ses composants dans les connectivites (lupus, sclérodermie), ou de nombreux antigènes non identifiés (lichen, morphées, vitiligo). Un exemple expérimental de maladies auto-immunes à de nombreux antigènes du soi est l'allogreffe de moelle osseuse où les lymphocytes du donneur reconnaissent de nombreux antigènes du receveur responsable à long terme d'une réaction chronique du greffon contre l'hôte ou GVH (lichen, morphées, vitiligo plus récemment décrit; on parle alors *stricto sensu* d'allo-immunité plutôt que d'auto-immunité). La manière la plus classique de traiter ses maladies auto-immunes est d'utiliser des médicaments immunosuppresseurs (corticoïdes, méthotrexate, ciclosporine, mycophénolate mofétil, azathioprine) qui diminuent l'activité des lymphocytes T effecteurs (CD8 et CD4).

L'approche thérapeutique nouvelle est de favoriser les fonctions régulatrices des lymphocytes T CD4, ce qui pourrait avoir l'avantage de restaurer la tolérance immunitaire sans risque accru d'infections. Pour l'instant les techniques de transfert adoptif de lymphocytes Tregs sont peu efficaces, en particulier en raison d'écueils techniques, mais les espoirs thérapeu-

tiques dans le futur sont prometteurs. Une autre approche est d'injecter aux patients des molécules qui permettraient d'amplifier les Tregs dans l'organisme. L'utilisation de faibles doses d'interleukine 2 permet en effet d'amplifier les Tregs dans l'organisme, et des résultats cliniques très prometteurs ont été obtenus pour le traitement des cryoglobulinémies liées à l'hépatite C, pour le traitement des pelades [3] et de la GVH chronique [4].

Comment stimuler les lymphocytes T à se défendre contre les tumeurs?

Les lymphocytes T effecteurs antitumoraux sont activés par les cellules présentatrices d'antigènes par l'antigène tumoral, lui-même présenté par le

complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et par des récepteurs d'activation (CD28) (fig. 3). Dans le mélanome, les idées les plus anciennes d'immunothérapie était d'injecter aux patients soit des lymphocytes antitumoraux (les TIL [*tumor-infiltrating lymphocytes*]), soit des cellules présentatrices d'antigènes chargées d'antigènes tumoraux. Bien que séduisantes sur le plan immunologique, ces deux techniques ne semblent pas amener un bénéfice clinique important pour le patient.

Lorsqu'un lymphocyte antitumoral est activé par la cellule présentatrice d'antigène, il reçoit aussi des signaux négatifs par des récepteurs inhibiteurs (CTLA4, PD1). Les nouveaux traitements dans le mélanome métastatique incluent des anticorps dirigés contre ces récepteurs inhibiteurs (anticorps anti-CTLA4,

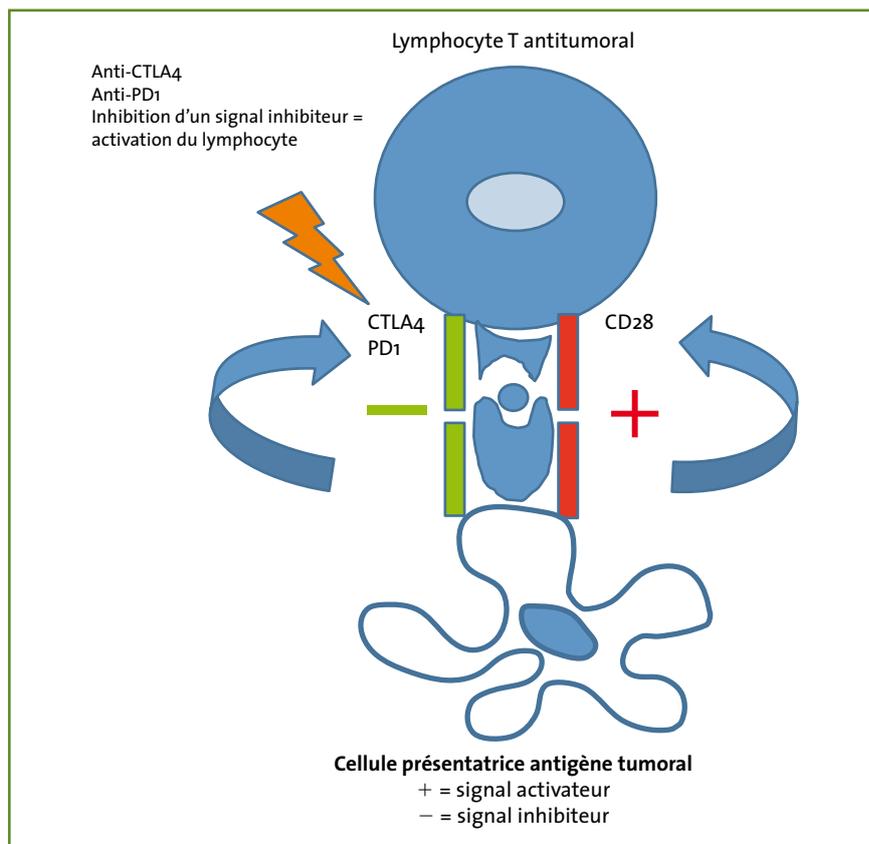


FIG. 3 : Schéma de présentation d'un antigène tumoral à un lymphocyte T antitumoral.

POINTS FORTS

- ⇒ Les mutations des gènes qui impliquent l'inflammasome aboutissent à la production excessive d'interleukine 1 et sont responsables de maladies auto-inflammatoires (maladie périodique, syndrome TRAPS, cryopyrinopathies).
- ⇒ La perte de tolérance des lymphocytes aux antigènes du soi définit les maladies auto-immunes et, en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, les maladies allo-immunes (réaction du greffon contre l'hôte).
- ⇒ La stimulation de la réponse immunitaire lymphocytaire T antitumorale représente une avancée majeure pour le traitement du mélanome.

ipilimumab; anticorps anti-PD1, pembrolizumab) à l'origine d'une réponse cellulaire T accrue favorisant l'élimination de la tumeur mais favorisant également l'apparition de maladies auto-immunes (colites auto-immunes notamment).

Conclusion

Les travaux d'immunologie fondamentales du XX^e siècle font que le XXI^e siècle verra l'avènement de multiples thérapies ciblées sur les différents composants activateurs et inhibiteurs du système

immunitaire, pour permettre de mieux prendre en charge les patients atteints de maladies inflammatoires et tumorales.

Bibliographie

1. LANTERNIER F, PATHAN S, VINCENT QB *et al.* Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med*, 2013;369:1704-1714.
2. JACHIEF M, LANTERNIER F, RYBOJAD M *et al.* Posaconazole Treatment of Extensive Skin and Nail Dermatophytosis Due to Autosomal Recessive Deficiency of CARD9. *JAMA Dermatol*, 2014 Nov 5. [Epub ahead of print]
3. CASTELA E, LE DUFF F, BUTORI C *et al.* Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatol*, 2014;150:748-751.
4. KORETH J, MATSUOKA K, KIM HT *et al.* Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 2011;365:2055-2066.

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

MISE AU POINT

Psoriasis

Immunogénicité et perte d'efficacité des biothérapies : impact sur les stratégies thérapeutiques

RÉSUMÉ : Au cours de la dernière décennie, les biothérapies ont révolutionné la prise en charge du psoriasis. La plupart de ces biomédicaments sont capables d'induire une immunogénicité par le biais de la production d'anticorps antibiomédicaments (ADA). Ces ADA, lorsqu'ils sont neutralisants, peuvent diminuer la concentration sérique du traitement et/ou augmenter sa clairance. Ces modifications peuvent fortement impacter l'efficacité clinique des biothérapies et nécessiter une réadaptation de la stratégie thérapeutique.



→ Z. REGUIAT
Service de Dermatologie,
Hôpital Robert-Debré,
CHU de REIMS.

À ce jour, quatre biothérapies ont une indication pour le traitement du psoriasis de stade modéré à sévère après échec ou contre-indication à deux lignes de traitements systémiques : l'adalimumab, l'etanercept, l'infliximab et l'ustekinumab. Ces traitements, de par leur efficacité, ont considérablement amélioré la qualité de vie des patients psoriasiques.

Cependant, après une réponse thérapeutique initiale satisfaisante, des échappements thérapeutiques peuvent secondairement apparaître et nécessiter une réadaptation de la prise en charge. L'immunogénicité est un des facteurs impliqués dans ces échecs de maintien thérapeutique initial.

Le concept d'immunogénicité

La plupart des biothérapies et des molécules issues de la recherche en biotechnologie ont le potentiel pour induire une réponse immune [1-3]. L'immunogénicité est cette capacité d'un antigène à induire une réponse

immunitaire spécifique. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs inhérents au patient (âge, *background* génétique, pathologies associées), ou à sa maladie (maladie en elle-même, traitements concomitants, exposition antérieure à des molécules similaires). Les facteurs liés à la molécule utilisée sont également un élément majeur pouvant moduler la capacité à induire une réponse immune par :

- la différence structurale entre les différentes biothérapies [4];
- la voie d'administration (intraveineuse vs sous-cutanée);
- les schémas d'administrations (continu vs "à la demande");
- la posologie et la fréquence d'injections.

Ce processus aboutit à la production d'anticorps antibiomédicament (ADA) qui peuvent se lier au site actif de la molécule. Ces ADA qualifiés d'ADA neutralisants peuvent alors, par le biais de la formation de complexes immuns, augmenter la clairance du médicament et diminuer sa concentration sérique (*fig. 1*).

POINTS FORTS

- ➔ L'immunogénicité est la capacité d'un antigène à induire une réponse immunitaire spécifique. La plupart des biothérapies induisent une réponse immune.
- ➔ La production d'anticorps antibiomédicament (ADA) peut, par le biais de la formation de complexes immuns, augmenter la clairance du biomédicament, diminuer sa concentration sérique et réduire son efficacité.
- ➔ Les ADA apparaissent de manière précoce (le plus souvent au cours des 6 premiers mois de traitement).
- ➔ L'impact de l'immunogénicité sur le maintien d'une réponse thérapeutique à moyen et long termes implique une réadaptation des stratégies de traitement (dosage sériques du biomédicaments, optimisation des posologies et des fréquence d'injections, association au méthotrexate...).

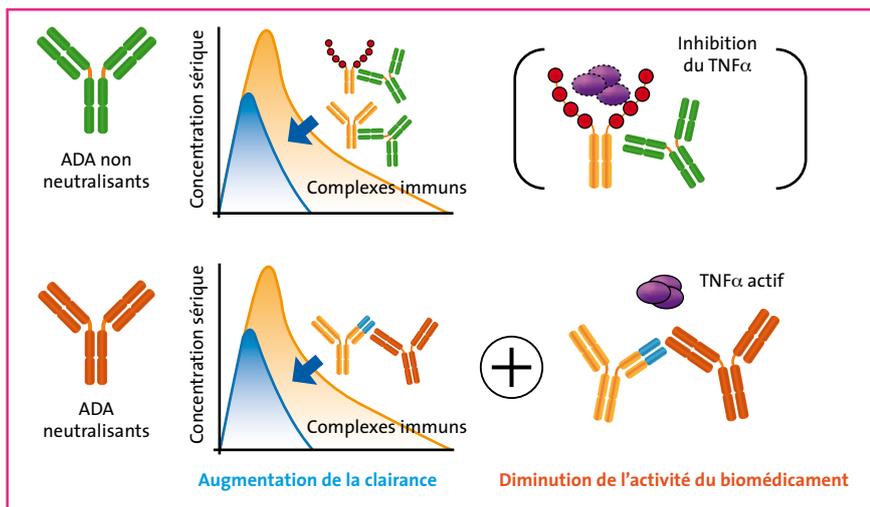


FIG. 1 : Impact des ADA et perte d'efficacité clinique (d'après Carrascosa JM *et al.*) [2].

Production d'ADA et tolérance des biothérapies

Dans les études pivot de l'infliximab pour le traitement du psoriasis, les réactions anaphylactoides sévères étaient plus fréquentes pour les patients traités "à la demande" vs les patients traités en continu et 2 à 3 fois plus fréquentes si présence d'ADA.

En revanche, aucun lien n'était mis en évidence entre la présence d'ADA et

des problèmes de tolérance survenus sous etanercept, adalimumab ou ustekinumab.

L'immunogénicité : une cause d'échappement thérapeutique

De nombreuses études ont clairement objectivé le lien entre l'apparition d'ADA neutralisants et l'échappement thérapeutiques au cours de la polyarthrite

rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et des colites inflammatoires [5, 6]. Ceci a également été mis en évidence pour la prise en charge du psoriasis par biothérapies [7-10]. Dès 2005, Reich *et al.* [7] avaient noté le lien entre l'apparition d'ADA et la réponse thérapeutique (81 % de patients atteignant le PASI 75 à la 50^e semaine si ADA- vs 39 % seulement si ADA+) et entre la perte de réponse et une faible concentration sérique d'infliximab avant la perfusion. Plus récemment, Lecluse *et al.* [8] ont mis en évidence, à partir d'une cohorte prospective de 29 patients traités par adalimumab pour leur psoriasis et suivis pendant 24 semaines, l'apparition d'ADA pour 45 % d'entre eux. La présence d'ADA y était associée à une plus faible concentration sérique d'adalimumab et à une perte de réponse clinique, voire à une non réponse à l'adalimumab. À la 52^e semaine de suivi, 49 % des patients avaient des ADA et 90 % d'entre eux les avaient vus apparaître avant le 6^e mois [9].

Les données concernant l'ustekinumab sont moins nombreuses et sont issues des résultats colligés des études pivots PHOENIX 1, PHOENIX 2 et ACCEPT (2 899 patients inclus) [11]. Moins de 5 % des patients y avaient noté l'apparition d'ADA (76 % d'entre eux étaient neutralisants). Les patients ADA+ tendaient à avoir une concentration sérique plus faible, une augmentation de la clairance médiane de 35,5 % et une plus faible réponse clinique. En revanche, à ce jour, il n'a pas été mis en évidence d'ADA neutralisants pour l'etanercept [12].

Impact de l'immunogénicité sur les stratégies thérapeutiques

Ce lien entre l'apparition d'ADA, la diminution des concentrations sériques des biomédicaments et l'échappement thérapeutiques impacte les algorithmes thérapeutiques (**fig. 2**). Le maintien

MISE AU POINT

Psoriasis

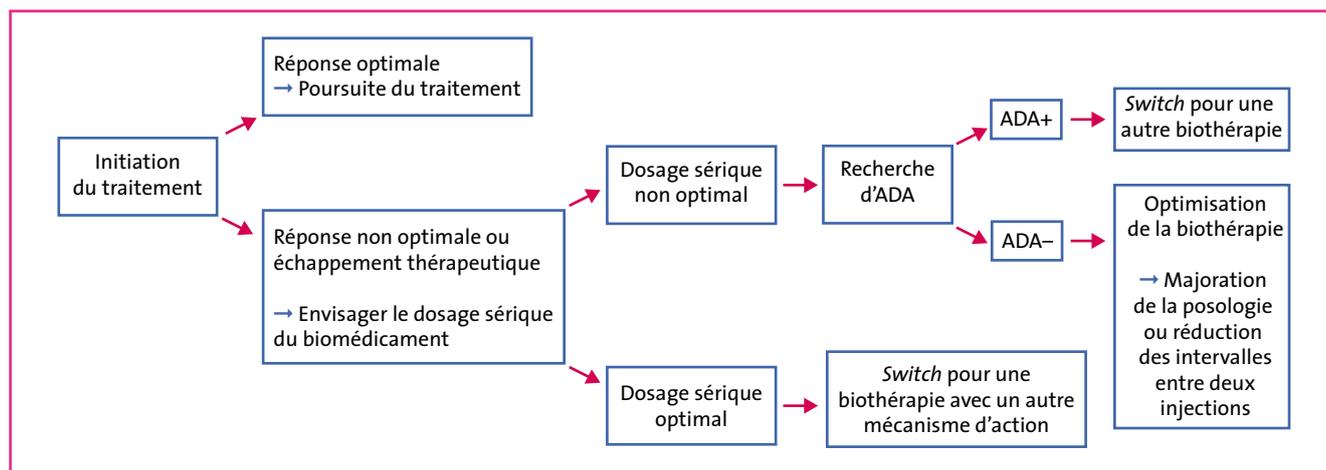


FIG. 2: Immunogénicité impact sur les algorithmes thérapeutiques (d'après Carrascosa JM *et al.*).

d'une concentration sérique optimale du biomédicament [13-15] peut alors passer par :

- l'éviction des traitements intermittents (sauf pour l'etanercept conformément à son AMM) ;
- la vérification de la bonne compliance des patients ;
- l'augmentation des doses du biomédicaments (augmentation de posologie, ou raccourcissement des intervalles entre deux injections) ;
- l'association au méthotrexate (qui peut réduire la formation d'ADA).

Pour le traitement du psoriasis, un certain nombre de paramètres importants sont à considérer lors de l'institution d'une biothérapie : efficacité, tolérance, comorbidités du patient... De par son impact sur la réponse clinique, l'immunogénicité est un paramètre dynamique qui doit également être pris en compte de manière à réduire le risque d'échappement par une optimisation des stratégies thérapeutiques.

Bibliographie

1. SCHELLEKENS H. The immunogenicity of therapeutic proteins. *Discov Med*, 2010; 9:560-564.
2. CARRASCOSA JM, VAN DOORN MB, LAHFA M *et al.* Clinical relevance of immunogenic-

- ity of biologics in psoriasis clinical practice: Implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28: 1424-1430.
3. CARRASCOSA JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 2013;104:471-479.
4. JULLIEN D, PRINZ JC, NESTLE FO. Immunogenicity of Biotherapy Used in Psoriasis: The Science Behind the Scenes. *J Invest Dermatol*, 2014 doi: 10.1038/jid.2014.295. [Epub ahead of print]
5. GARCÉS S, DEMENGEOT J, BENITO-GARCIA E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1947-1955.
6. BARTELDSDGM, KRIECKAERTCL, NURMOHAMEDMT *et al.* Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA*, 2011;305:1460-1468.
7. REICH K, NESTLE FO, PAPP K, ORTONNE JP *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*, 2005;366:1367-1374.
8. LECLUSE LL, DRIESSEN RJ, SPULS PI *et al.* Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. *Arch Dermatol*, 2010;146:127-132.
9. MENTING SP, VAN LÜMIG PP, DE VRIES AC *et al.* Extent and consequences of antibody formation against adalimumab in patients with psoriasis: one-year follow-up. *JAMA Dermatol*, 2014;150:130-136.
10. BITO T, NISHIKAWA R, HATAKEYAMA M *et al.* Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the

treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2014;170:922-929.

11. ZHU Y, SHANKAR G, YEILDING N *et al.* Immunogenicity assessment of ustekinumab in Phase 3 studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. 19th Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Gothenburg 2010: P563.
12. TYRING S, GORDON KB, POULIN Y *et al.* Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*, 2007;143: 719-726.
13. WILDER EG, PATEL M, HEBELER K *et al.* Ustekinumab treatment for psoriasis in 119 patients maintained on therapy for a minimum of one year: a review. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:905-910.
14. KRIECKAERT CL, NURMOHAMED MT, WOLBINK GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71:1914-1915.
15. ADISEN E, ARAL A, AYBAY C *et al.* Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: A pilot study. *J Dermatol*, 2010;37: 708-713.

D'après la communication
du Dr Morad Lahfa,
Réunion PsoPratique Marseille,
septembre 2014.

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

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

1. Syndrome dysmétabolique : une pathologie fortement associée à des pathologies qui intéressent le dermatologue

Adiponutrine : un rôle clé dans l'évolution de la stéatose hépatique compliquant le syndrome dysmétabolique ?

FUCHS CD *et al.* Role of metabolic lipases and lipolytic metabolites in the pathogenesis of NAFLD. *Trends Endocrinol Metab*, 2014;25:576-585.

De nombreuses études ont établi l'association significative du psoriasis avec le syndrome dysmétabolique (obésité, hyperlipidémie, diabète de type 2, hypertension artérielle), responsable de complications hépatiques regroupées sous l'acronyme NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*).

Les NAFLD comprennent la stéatose hépatique simple, la stéatose hépatique inflammatoire et, dans les formes les plus avancées, la fibrose hépatique, la cirrhose et enfin le cancer du foie. Le dermatologue doit donc s'intéresser aux progrès conceptuels et thérapeutiques de cette comorbidité potentielle du psoriasis. La pathogénie des NAFLD est encore mal connue.

Les lipases sont actuellement au centre de cette pathologie en tant qu'acteurs centraux de la lipolyse intracellulaire, les produits de la lipolyse induisant, notamment les acides gras libres, entraînent une hépatotoxicité par un phénomène appelé lipoapoptose. Parmi l'ensemble des lipases, l'adiponutrine est celle qui retient aujourd'hui le plus l'attention des chercheurs. Il existe en effet un polymorphisme génétique concernant le gène qui code pour cette enzyme qui pourrait expliquer la prédisposition aux NAFLD. La modulation de l'activité de cette lipase pourrait constituer un axe de développement thérapeutique pour prévenir le risque de fibrose, voire de cirrhose, chez les patients présentant une stéatose hépatique. Par ailleurs, la détermination de génotypes particuliers permettrait une prévention et un dépistage accrus chez les sujets particulièrement à risque.

Une autre piste de recherche et de développement est la modulation de certains récepteurs nucléaires (PPAR, FXR) dont les effets anti-inflammatoires et antifibrotiques sont connus. À titre d'exemple, les fibrates sont des agonistes des PPARs, mais leur utilisation n'a pas été validée dans la prise en charge des NAFLD.

Des perspectives dans le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique ?

KAHAL H *et al.* Glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, improves liver fibrosis markers in obese women with polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014;81:523-528.

La stéatose hépatique non alcoolique est associée fréquemment à deux pathologies qui intéressent le dermatologue, l'une directement (psoriasis), l'autre indirectement (syndrome des ovaires micropolykystiques).

Le liraglutide est un peptide de synthèse proche du glucagon. Cette molécule induit la sécrétion d'insuline glucose-dépendante et entraîne une perte de poids chez les sujets obèses. Le liraglutide a entraîné une diminution de la stéatose hépatique non alcoolique dans des essais précliniques. Cette molécule a également montré son efficacité dans la prise en charge du diabète de type 2. Ce travail rapporte les résultats d'un essai prospectif, d'une durée de 6 mois, chez des patientes présentant un syndrome des ovaires micropolykystiques comparativement à des sujets contrôles. 35 % des patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques présentaient une stéatose hépatique non alcoolique vs aucune patiente dans le groupe contrôle. Au terme des 6 mois, les taux sériques de procollagène de type III (marqueur de fibrose hépatique) avaient significativement diminué dans le groupe syndrome des ovaires micropolykystiques alors qu'aucune modification n'était observée dans le groupe témoin.

Hidradénite suppurative : association au syndrome dysmétabolique, des évidences

- GOLD DA *et al.* The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:699-703.
- MILLER IM *et al.* Association of Metabolic Syndrome and Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1273-1280.

Cette étude rétrospective a évalué la prévalence du syndrome dysmétabolique chez 366 patients présentant une hidradénite suppurative (HS) appariés à des sujets de contrôle. La prévalence du syndrome métabolique dans le groupe HS était de 50,6 % vs 30 % dans le groupe contrôle. Les conclusions de l'étude de Miller vont dans le même sens (358 patients présentant une HS vs 14 851 contrôles : association au syndrome dysmétabolique significativement plus fréquente dans le groupe HS (OR 3,89 vs 2,08). La différence était particulièrement significative pour le diabète (OR 6,38). Les patients hospitalisés avaient un OR plus élevé que ceux pris en charge en ambulatoire, laissant supposer un lien entre la sévérité de l'HS et la prévalence du syndrome dysmétabolique.

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie

Irradiation ultraviolette : rôle bénéfique sur l'obésité et le syndrome dysmétabolique ?

GELDENHUYS S *et al.* Ultraviolet radiation suppresses obesity and symptoms of metabolic syndrome independently of vitamin D in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, 2014;63:3759-3769.

L'effet bénéfique des UV sur le psoriasis est connu depuis de nombreuses années. L'association fréquente du psoriasis au syndrome dysmétabolique a suscité ce travail expérimental original visant à évaluer, sur un modèle de souris obèses, l'influence de l'irradiation ultraviolette et de la supplémentation en vitamine D3 sur le développement de l'obésité et du syndrome dysmétabolique. L'irradiation à long terme de doses érythémateuses d'UV inhibe significativement sur ce modèle le développement de l'obésité, de l'intolérance glucidique, de la résistance à l'insuline et de la stéatose hépatique. La supplémentation en vitamine D n'apporte en revanche aucun bénéfice particulier. Le mécanisme d'action des UV semble donc indépendant de leur effet sur la synthèse cutanée de vitamine D, et pourrait passer par l'induction sur la synthèse de facteurs tels que l'oxyde nitrique.

2. Vitamine D : un rôle encore discuté dans l'évolution et la prise en charge de certaines pathologies**Y a-t-il un intérêt à supplémenter en vitamine D les patientes souffrant de vaginose bactérienne récidivante ?**

TURNER AN *et al.* A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2014;211:479.

La vaginose bactérienne récidivante peut intéresser le dermatologue par son association fréquente à des symptômes vulvaires. Une carence en vitamine D a été associée par certains auteurs à la fréquence des vaginoses bactériennes récidivantes.

Le but de cette étude était d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation par une forte dose de vitamine D chez des patients souffrant de vaginoses bactériennes récidivantes. Il s'agissait d'une étude contrôlée, randomisée contre placebo en double insu. 128 femmes présentant des vaginoses bactériennes récidivantes ont été traitées par métronidazole pendant 7 jours et randomisées concernant l'adjonction de vitamine D. Le groupe traité recevait neuf doses de 50 000 UI de vitamine D réparties sur une période de 24 semaines. Le groupe contrôle recevait un placebo pendant le même période. Les taux de base plasmatiques en vitamine D3 étaient comparables entre les deux groupes avant traitement. Au terme des 24 semaines, la prévalence des vaginoses bactériennes était supérieure dans le

groupe traité par vitamine D par rapport au groupe contrôle. Il ne semble donc pas y avoir intérêt à supplémenter en vitamine D les femmes présentant une vaginose bactérienne récidivante.

Rôle de la vitamine D dans les défenses antimicrobiennes épidermiques du pied diabétique : un rôle thérapeutique adjuvant futur dans les maux perforants ?

GONZALEZ-CURIEL I *et al.* 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces LL-37 and HBD-2 production in keratinocytes from diabetic foot ulcers promoting wound healing: an in vitro model. *PLoS ONE*, 2014;9:e111355.

Les maux perforants plantaires sont une source fréquente et souvent sévère de morbidité chez le diabétique mal équilibré. La surinfection est une cause connue de retard à la cicatrisation. Il a été récemment montré que la densité en peptides antimicrobiens épidermiques était significativement réduite au sein des maux perforants plantaires, favorisant ainsi la pérennisation de l'infection. *In vitro*, l'adjonction de vitamine D3 dans le milieu de culture de kératinocytes provenant de maux perforants plantaires augmente significativement l'expression des gènes codant pour certains peptides antimicrobiens, avec pour conséquence une augmentation de la concentration de ces peptides dans le surnageant de culture. Ce surnageant possède ainsi des propriétés antimicrobiennes démontrées, notamment contre *Escherichia coli*, et de plus favorise très fortement la migration des kératinocytes et donc la cicatrisation.

Ces résultats, qui doivent bien sûr être confirmés, ouvrent des perspectives pour d'éventuels traitements topiques adjuvants potentiels à base de vitamine D dans la prise en charge des maux perforants plantaires, visant à réduire le risque infectieux et à favoriser l'épidermisation.

Sujets obèses : un plus grand besoin en vitamine D ?

- POURSHAHIDI LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proc Nutr Soc*, 2014;31:1-10.
- LEE SH *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013;23:785-791.

Des données récentes tendent à montrer l'existence d'un déficit en vitamine D chez les patients présentant un syndrome dysmétabolique, une insulino-résistance, une obésité. Une corrélation semble davantage exister entre l'index de masse corporelle et la carence en vitamine D. Une étude épidémiologique ayant inclus 1 660 enfants a montré des taux sériques de vitamine D3 significativement plus bas chez les enfants obèses.

Les causes de ce déficit sont probablement multifactorielles : séquestration de la vitamine D au sein du tissu adipeux en

excès, dilution volumique, moindre activité des sujets obèses en plein air.

Ces données doivent cependant être confirmées avant de statuer s'il y a lieu de tenir compte du poids de la masse grasseuse pour ajuster les besoins quotidiens en vitamine D. Enfin, les liens entre obésité, déficit en vitamine D et psoriasis sont à étudier compte tenu, d'une part, de l'efficacité de cette vitamine dans le traitement de cette dermatose et, d'autre part, l'association fréquente avec le syndrome dysmétabolique.

Pour autant, même si une tendance se dessine, il est encore trop tôt pour conclure formellement sur les liens de causalité entre carence en vitamine D et prédisposition à l'obésité et au syndrome métabolique. En effet, certains travaux n'ont pas conclu au bénéfice d'une supplémentation vitamine D. Les liens, pour intéressants qu'ils soient, restent encore conceptuels.

3. La peau des diabétiques : un marqueur de l'équilibre du diabète

Corrélation entre la concentration en mélanine intraépidermique et l'existence d'une microangiopathie et/ou d'une neuropathie chez le diabétique

MACKIEWICZ-WYSOCKA M *et al.* Lower melanin content in the skin of type 1 diabetic patients and the risk of microangiopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014;122:231-235.

La peau du diabétique est caractérisée par une perte de l'élasticité, une xérose, un prurit, des troubles sudoraux.

Cette étude a analysé la corrélation entre la teneur épidermique en mélanine et la qualité de l'équilibre du diabète chez 105 patients diabétiques de type 1 insulino-dépendants comparés à 53 sujets contrôles appariés, notamment quant à la prévalence de complications telles que la microangiopathie ou la neuropathie.

La teneur épidermique en mélanine a été mesurée de manière non invasive (Mexameter). Un index de pigmentation mélanique a été déterminé au niveau de la joue, de l'avant-bras et du dos du pied. Les patients diabétiques de type 1 ont un index de pigmentation mélanique significativement inférieur à celui des sujets contrôles (dos du pied principalement). L'index de pigmentation mélanique mesuré au niveau des avant-bras est par ailleurs inversement corrélé avec la dose quotidienne d'insuline nécessaire pour équilibrer le diabète. Un index de pigmentation mélanique bas est par ailleurs significativement associé à une neuropathie diabétique et/ou à une rétinopathie diabétique. Au total, l'index de pigmentation de la peau pourrait être un reflet de l'équilibre du diabète.

pH cutané et contrôle glycémique chez les diabétiques de type 1

MACKIEWICZ-WYSOCKA M *et al.* Skin pH Is Lower in Type 1 Diabetes Subjects and Is Related to Glycemic Control of the Disease. *Diabetes Technol Ther*, 2014 Oct 10. [Epub ahead of print]

Le pH cutané a été mesuré comparativement chez 105 patients diabétiques de type 1 et chez 53 sujets contrôles appariés. Les zones de mesure ont été la joue, le dos des avant-bras, le dos des pieds.

Les patients diabétiques avaient un pH significativement plus bas que les sujets contrôles sur les trois zones de mesure. Il existait de plus une corrélation inverse entre le pH cutané et la glycémie à jeun. Les patients présentant une hémoglobine glyquée > 8 avaient un pH cutané significativement plus bas que ceux avec un meilleur contrôle glycémique (différence cependant statistiquement significative uniquement sur le dos du pied).

4. Divers

Traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) : la voie transdermique à privilégier ?

STUTE P. Is transdermal menopausal hormone therapy (MHT) associated with an increased cardiovascular risk? *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290:617-619.

Le dermatologue est fréquemment amené à suivre les femmes ménopausées pour divers problèmes cutanés (lichen scléro-atrophique vulvaire, alopecie, xérose, héliodermie). Un certain nombre de ces patientes sont sous traitement hormonal substitutif.

L'*American women's health initiative observational study* suit depuis plusieurs années une cohorte de plus de 93 000 femmes âgées de 50 à 70 ans. L'objet de cette étude était de comparer des différents modes d'administration du traitement THS sur la survenue d'événements cardiovasculaires (ECV : maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral). 41 721 femmes ont été interrogées (durée moyenne du THS : 10 ans). Les résultats montrent que, par rapport au traitement *per os* (estrogènes classiques plus progestogène), l'administration transdermique des estrogènes est associée à une diminution (non significative cependant) de la fréquence des ECV.

Cependant, il n'y avait pas de différence significative concernant la mortalité globale entre les deux groupes. Il faut noter en revanche que le groupe estrogène transdermique était de faible effectif, ce qui relativise significativement la portée de ces conclusions.

REVUE DE PRESSE

Aux confins de la dermatologie

Herpès virus de type 2 et risque de cancer du col de l'utérus : mythe ou réalité ?

CAO S *et al.* Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer : a meta-analysis of observational studies. *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290:1059-1066.

Certains HPV (*human papillomavirus* – HPV 16 notamment) sont actuellement clairement identifiés comme des facteurs à l'origine du cancer du col de l'utérus. Le rôle d'herpès virus de type 2 a pu être également évoqué par certaines études, mais ce lien est nettement plus discuté. Cette méta-analyse se propose d'apporter des éléments pour clarifier ce rôle. Seize études ont été recensées, totalisant 3 337 patientes traitées et suivies pour cancer du col de l'utérus. Comparées au groupe de patients n'ayant pas d'antécédents d'infection à herpès virus de type 2, l'*odds ratio* pour le cancer du col concernant les patientes aux antécédents d'infection par herpès virus de type 2 était de 1,37 pour les études de cas témoins poolées et de 1,04 (non significatif) pour les études longitudinales dont la puissance est supérieure. Le rôle d'herpès virus de type 2 dans la genèse du cancer du col de l'utérus ne paraît donc pas significatif, réserve faite cependant du faible nombre d'études retenues dans cette méta-analyse.

Syndrome des ovaires micropolykystiques : pas seulement acné, hirsutisme, alopecie

PEIGNÉ M, DEWAILLY D. Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol* (Paris), 2014;75:194-199.

Le syndrome des ovaires micropolykystiques est parfois diagnostiqué chez des femmes en période d'activité génitale devant des pathologies dermatologiques telles que acné, alopecies, hirsutisme. Des complications à long terme de ce syndrome sont par ailleurs importantes à connaître. La principale est l'association au syndrome dysmétabolique avec un risque de diabète gravidique. Sont rapportés fréquemment insulino-résistance, hyperlipidémie, diabète de type 2 et augmentation des risques cardiovasculaires. À plus long terme, a été également rapporté le risque accru de cancer de l'endomètre. Ces éléments sont à connaître et à prendre en compte dans le suivi, la prévention et le dépistage des patientes suivies pour ce syndrome.

Lactobacillose vaginale : une cause méconnue de prurit vulvaire et de leucorrhées

VENTOLINI G *et al.* Vaginal lactobacillosis. *J Clinical Gynecol Obstetrics*, 2014;3:81-84.

Les lactobacilles sont les organismes les plus abondants au sein de la flore vaginale normale. La lactobacillose est fréquente

(prévalence de 15 %) et source de confusion avec d'autres pathologies infectieuses, notamment les candidoses vaginales. Elle se manifeste par des leucorrhées en règle inodores, un prurit vulvaire et une dyspareunie. À cette occasion, le dermatologue peut être consulté. Le diagnostic est fait à l'analyse microscopique des leucorrhées, mettant en évidence des lactobacilles abondants et de plus grande taille que les lactobacilles habituels. Le traitement repose sur l'amoxicilline.

Diabète de type 1, thyroïdite auto-immune : association significative au pemphigus

PARAMESWARAN A *et al.* Identification of a new disease cluster of Pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis, and type I diabetes. *Br J Dermatol*, 2014 Oct 1 [Epub ahead of print]

C'est la conclusion d'une méta-analyse portant sur plus de 600 cas de pemphigus. La prévalence du diabète de type 1 et de la thyroïdite était significativement supérieure dans le groupe pemphigus par rapport à la population générale. Cela doit être pris en compte dans la prise en charge et la surveillance des patients atteints de pemphigus.

Prolactine : régulateur endocrine des kératinocytes ? Un rôle dans le psoriasis ?

KEEN MA, HASSAN I. Serum prolactin levels in psoriasis and its association with disease activity : a case-control study. *Indian J Dermatol*, 2014;59:562-566.

Cette étude a porté sur 60 patients atteints de psoriasis vs 60 contrôles appariés. Les taux sériques de prolactine étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de psoriasis ($p = 0,002$). Une corrélation positive entre le taux de prolactine et le PASI était notée. La prolactine joue un rôle sur l'expression de certaine kératine par le kératinocyte. La prolactine stimule la production par le kératinocyte d'interleukine 17 impliquée dans la physiopathologie du psoriasis (Kanda *et al.* *Eur J Immunol*, 2009). Enfin, prolactine est connue pour avoir des effets immunomodulateurs et jouerait un rôle dans certaines pathologies auto-immunes telles que le lupus érythémateux (Shelly *et al.* *Autoimmun Rev*, 2012).

Ces données préliminaires doivent être confirmées par des études complémentaires, mais éclairent les liens étroits qui semblent exister entre hormones, système immunitaire et peau.

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