



réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

LE DOSSIER :

Actualités sur les toxidermies

**Laser fractionné non ablatif Fraxel® :
intérêt et complémentarité par rapport aux lasers ablatifs**

Maladie de Kawasaki : actualités thérapeutiques

**Pourquoi la prévalence des allergies alimentaires a-t-elle
augmenté chez l'enfant et comment prévenir cette évolution ?**

Actualités des dermatoses neutrophiliques

Lasers "picoseconde" : évolution ou révolution ?



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 #241
Mars 2015

↳ LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

- 5** Éditorial
B. Sassolas
- 6** Toxidermies et pharmacovigilance : pourquoi ? Comment ? Quelles limites ? Implications du dermatologue au quotidien
C. Haddad, B. Lebrun-Vignes
- 12** Les séquelles des toxidermies sévères : place du dermatologue au quotidien
L. Valeyrie-Allanore
- 15** Dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse
S. Ingen-Housz-Oro
- 19** En pratique, on retiendra

↳ MISE AU POINT

- 20** Laser fractionné non ablatif Fraxel® : intérêt et complémentarité par rapport aux lasers ablatifs
J.-M. Mazer

↳ REVUES GÉNÉRALES

- 26** Maladie de Kawasaki : actualités thérapeutiques
I. Koné-Paut

- 29** Actualités des dermatoses neutrophiliques
O. Dereure

- 36** Pourquoi la prévalence des allergies alimentaires a-t-elle augmenté chez l'enfant et comment prévenir cette évolution ?
G. Dutau

↳ LASERS

- 42** Lasers "picoseconde" : évolution ou révolution ?
T. Fusade, B. Pusel, H. Cartier

Un bulletin d'abonnement est en page 9.

Un cahier 2 "L'érythème facial : un nouveau regard sur une nouvelle pathologie".

Un cahier 3 "Évaluation de l'efficacité anti-rides et repulpante de ialugen® Advance Soins combleur".

Un cahier 4 "Une innovation dans la prise en charge de l'acné".

sont routés avec ce numéro.

Image de couverture : © aabeele/shutterstock.com

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

Éditorial

Le champ des toxidermies est vaste... Rassurez-vous, nous ne le labourerons pas dans son ensemble, pour ce dossier de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*! Surtout si l'on retient la multiplicité des visages sous lesquels elles se présentent, qui nous obligerait à présenter toute la dermatologie... Et pourtant, cette diversité de causes oblige le dermatologue clinicien consciencieux à interroger en toutes circonstances son patient sur ses prises médicamenteuses au quotidien.

Ce champ est par ailleurs en constante modification dont témoigne l'évolution permanente de la pharmacopée, mise à la disposition des patients et de leurs médecins afin d'améliorer plus efficacement de nombreuses maladies. La démonstration la plus parlante est apportée par les mises à disposition des thérapies biologiques contre le psoriasis au début des années 2000 et, tout récemment maintenant, l'introduction des thérapies ciblées et des immunothérapies indiquées dans le mélanome au stade métastatique.

Alors, nous avons fait le choix de nous centrer sur trois sujets, qui peuvent sembler disparates, mais s'articulent autour de trois objectifs.

>>> Découvrir ou redécouvrir la pharmacovigilance, répondant en cela à nos obligations professionnelles! Pour nous approprier et nous impliquer pleinement dans la collecte des données dont la qualité sera le gage d'un rendu de décisions du rapport bénéfice/risque. Avant même de vous plonger dans le concret du pourquoi, du comment, des limites de la pharmacovigilance et de ses interactions avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), voici déjà l'adresse du lien internet pour accéder directement à la fiche Cerfa de déclaration, à mettre sur votre bureau : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do

>>> Découvrir ou redécouvrir le rôle central du dermatologue dans la prise en charge post-aiguë des accidents médicamenteux les plus sévères. Alors que l'hospitalisation est le plus souvent nécessaire pour assurer les soins au stade aigu des syndromes de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), les survivants doivent être pris en charge par leurs dermatologues, experts de la peau et des muqueuses, pour assurer le suivi adapté et conseiller les recours aux spécialistes complémentaires lorsqu'ils sont nécessaires.

>>> Découvrir ou redécouvrir au sein des dermatoses bulleuses autoimmunes, rencontrées en pratique dermatologique courante, les situations cliniques qui doivent faire évoquer et/ou rechercher une cause médicamenteuse. Cette démarche, certes parfois difficile, aura le mérite de favoriser un pronostic plus rapidement favorable à l'évolution du tableau clinique, une fois le médicament déclencheur interrompu.

Alors maintenant, n'hésitez plus! Il est grand temps de tourner cette page... Il y a tant à découvrir.



→ **B. SASSOLAS**

Dermatologue, Coordination locale, Centre de compétences Dermatoses bulleuses immunologiques et toxiques, Département de Médecine Interne & Pneumologie, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU BREST.

LE DOSSIER

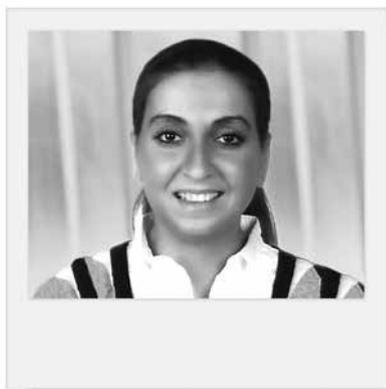
Actualités sur les toxidermies

Toxidermies et pharmacovigilance : pourquoi? Comment? Quelles limites? Implication du dermatologue au quotidien

RÉSUMÉ : Les toxidermies regroupent l'ensemble des lésions cutanées induites par les médicaments et font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés. Leur fréquence et/ou leur gravité peuvent contribuer à inverser la balance bénéfique/risque d'un médicament, aussi bien au cours des essais cliniques qu'après sa mise sur le marché. Une déclaration en pharmacovigilance est donc indispensable.

Cette discipline repose sur un système de veille sanitaire et permet d'alimenter les connaissances sur les risques liés à l'utilisation d'un produit de santé, de confirmer ou d'infirmer des signaux d'alertes et de mettre en évidence des effets indésirables potentiellement rares. Tout professionnel de santé peut notifier spontanément une observation d'effet indésirable par télédéclaration à l'ANSM ou en contactant le Centre régional de pharmacovigilance de sa région.

Le dermatologue est donc un acteur majeur dans l'évaluation des risques cutanés liés aux médicaments en participant activement à l'alerte ascendante vers les autorités de Santé compétentes.



→ **C. HADDAD,
B. LEBRUN-VIGNES**
Coordination de Pharmacovigilance
d'Île-de-France, Centre régional
de Pharmacovigilance,
Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,
PARIS.

Toxidermies

Les toxidermies regroupent l'ensemble des lésions cutanées induites par le médicament. Elles se manifestent par des signes cutanés variés et non spécifiques, difficiles à différencier des affections d'autres causes. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont soit de nature immunoallergique immédiate ou retardée, soit toxique/pharmacologique dose-dépendants et/ou temps-dépendants.

Les toxidermies font partie des effets indésirables les plus fréquemment observés après administration de médicaments [1-3]. La prévalence des toxidermies en France est évaluée à 3,3 % [4], et ces pathologies se placent parmi

les trois premiers motifs de consultation aux urgences dermatologiques [5].

Les éruptions les plus fréquentes sont les exanthèmes maculopapuleux (40 à 60 % des notifications de toxidermies), suivies des urticaires/angioœdèmes (20 à 30 %) [6]. La plupart de ces effets sont bénins, mais certaines formes rares peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. C'est le cas du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, ou DRESS [7] (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), de la pustulose exanthématique aiguë généralisée [8] (PEAG) et des syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell [9]. Les toxidermies représentent donc un enjeu non négligeable de santé publique en France. Leur fréquence et/ou leur

Type de toxidermie	Médicaments les plus souvent impliqués
● Exanthème maculopapuleux	● Bêta-lactamines, sulfamides antibactériens, antiépileptiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens.
● Toxidermies bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)	● Sulfamides antibactériens, antiépileptiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens (Oxicam), allopurinol, névirapine.
● Syndrome d'hypersensibilité (DRESS)	● Sulfamides antibactériens, allopurinol, antiépileptiques, minocycline.
● Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)	● Pristinamycine, aminopénicilline, quinolones, (hydroxy) chloroquine, sulfamides antibactériens, terbinafine, diltiazem.
● Photosensibilité	● Cyclines, quinolones, phénothiazines, amiodarone, méladinine.
● Érythème pigmenté fixe	● Anti-inflammatoires non stéroïdiens (Oxicam), antibiotiques, paracétamol.

TABLEAU I : Principaux médicaments impliqués en fonction du type de toxidermie.

gravité peuvent contribuer à inverser la balance bénéfique/risque d'un médicament, aussi bien au cours des essais cliniques qu'après sa mise sur le marché.

Tous les médicaments, y compris ceux utilisés dans le cadre d'une automédication, peuvent être responsable d'une toxidermie chez environ 1 % à 3 % des utilisateurs, certaines molécules étant plus fréquemment impliquées (tableau I).

Une déclaration en pharmacovigilance est donc indispensable en cas de toxidermie grave quel que soit le médicament impliqué et, dans tous les cas, s'il s'agit d'un médicament récent ou non classiquement associé à un risque cutané.

- La iatrogénie médicamenteuse est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et de la sévérité des effets. Tous les médicaments sont impliqués, sans oublier ceux utilisés en automédication.
- Des effets indésirables sont observés chez environ 10 % des patients hospitalisés ; un quart à un tiers de ces effets sont graves.
- Les toxidermies se situent parmi les effets indésirables les plus notifiés.

Toxidermies et pharmacovigilance : pourquoi ?

La surveillance et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation d'un médicament après sa mise sur le marché est assurée par le système de pharmacovigilance.

En effet, les données de tolérance d'un médicament sont très incomplètes avant sa commercialisation. Au cours des essais cliniques, le médicament n'est administré qu'à un nombre limité de sujets (quelques centaines à quelques milliers) sélectionnés et soumis à une surveillance soutenue. Dans ces conditions, les effets indésirables rares et potentiellement graves ont statistiquement peu de chance d'être observés. Une fois mis sur le marché et commercialisé, le médicament sera prescrit à un grand nombre de malades très hétérogènes sur un temps relativement court, souvent en association avec d'autres médicaments. C'est à ce moment que des effets indésirables rares peuvent apparaître et que le rôle de la pharmacovigilance prend toute son importance. Il en est de même pour une molécule dont de nouvelles indications seraient développées.

La pharmacovigilance permet d'alimenter les connaissances sur les risques liés à l'utilisation d'un produit de santé, tout au long de sa commercialisation.

La notification spontanée post-AMM représente une source fondamentale d'implémentation des données pharmacologiques et médicales, et permet de :

- mettre en évidence des effets potentiellement rares, généralement non observés durant les essais cliniques ;
- confirmer des signaux d'alertes ;
- réévaluer la balance bénéfique/risque d'un médicament, notamment en cas d'extension ou de modification d'indication.

Toxidermies et pharmacovigilance : comment ?

Les manifestations cutanées d'origine médicamenteuse représentent 25 % des notifications aux Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV).

Le rôle premier de la pharmacovigilance est de repérer d'éventuels effets indésirables rares et graves, qui peuvent faire rediscuter le rapport bénéfice/risque du médicament. Le fonctionnement de la pharmacovigilance repose sur la notification spontanée des professionnels de santé, donc sur leur motivation personnelle à déclarer les suspicions d'effets indésirables qu'ils observent. En France, le Code de la santé publique précise les obligations en termes de déclaration : tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable doit en faire la déclaration immédiate au Centre de pharmacovigilance de sa région (CRPV, au nombre de 31 sur le territoire national). Ces effets sont d'autant plus importants à signaler qu'ils sont graves (par exemple s'ils conduisent à une hospitalisation et/ou mettent en jeu le pronostic vital), ou s'ils sont inattendus (c'est-à-dire non répertoriés dans le

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

résumé des caractéristiques du produit). Tout autre personnel de santé peut également signaler un effet indésirable médicamenteux de même que, depuis 2012, les patients ou associations de patients.

Lorsqu'un dermatologue souhaite signaler une suspicion d'effet indésirable au CRPV, il peut le faire soit en complétant en ligne une fiche de déclaration CERFA (disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM [10]), soit en adressant un courrier ou un compte rendu suffisamment informatif et précis au CRPV de sa région. Il est toujours possible, et parfois préférable, de contacter les pharmacovigilants par téléphone afin de discuter plus directement de la situation clinique. Ce contact permet un échange de question/réponse conduisant non seulement à une notification précise, mais également à une aide diagnostique et dans la conduite à tenir si nécessaire. Au sein d'un CHU disposant d'un CRPV, l'équipe de pharmacovigilants recueille elle-même l'observation, interroge le cas échéant le malade et/ou son entourage ou son médecin traitant sur les prises médicamenteuses. L'interrogatoire doit porter non seulement sur les médicaments prescrits, mais aussi sur ceux pris en automédication, sans oublier les "plantes", les collyres et autres topiques.

Une fois ce recueil réalisé, le rôle des pharmacovigilants est alors d'analyser cette observation en fonction des critères suivants, nécessaires à l'application de la méthode d'imputabilité [11, 12]:

- la **chronologie** précise des prises médicamenteuses et de l'évolution de l'effet. Cette analyse est indispensable car tous ces éléments rassemblés et confrontés sur une pancarte datée permettent souvent de confirmer ou d'infirmer le lien entre les prises médicamenteuses et l'effet indésirable soupçonné;
- les **diagnostics différentiels** soulevés et éliminés, car l'étiologie médicamenteuse est souvent un diagnostic d'élimination;

– la **recherche bibliographique** qui consiste à identifier dans les sources habituelles de publications et dans les ouvrages spécifiquement dédiés aux effets indésirables médicamenteux des cas similaires ou rappelant l'observation signalée.

L'observation (anonyme) est alors enregistrée dans la base nationale de pharmacovigilance (20 000 à 30 000 observations enregistrées chaque année).

La pharmacovigilance constitue un système de veille sanitaire concernant les effets indésirables médicamenteux. Ce système repose sur la notification spontanée:

- que faut-il déclarer? Toute suspicion d'effet indésirable cutané, attendu ou inattendu;
- qui doit déclarer? L'obligation de déclaration s'applique à "tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté ou ayant eu connaissance d'un effet indésirable". Depuis 2012, les patients peuvent également déclarer leurs effets indésirables;
- à qui déclarer? Au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de sa région;
- comment déclarer? Par télédéclaration sur le site internet de l'ANSM ou sur les sites des CRPV, ou en envoyant par courrier ou par fax une fiche de déclaration CERFA téléchargeable sur ces mêmes sites [11]. Un contact téléphonique peut aider dans la démarche.

Toxidermies et pharmacovigilance: quelles limites?

Les principales limites de la notification des effets indésirables sont d'ordre quantitatif et qualitatif:

>>> **Quantitatif:** la sous-notification existe dans tous les systèmes de pharmacovigilance. De ce fait, la notification

n'est pas destinée à quantifier directement la fréquence des effets indésirables d'un médicament au cours de son utilisation dans la vraie vie, mais elle permet d'estimer cette fréquence en tenant compte de la sous-notification et des chiffres de ventes du médicament. Cette sous-notification dépend de la sévérité des effets indésirables, elle est d'autant moins importante que l'effet indésirable est grave. À titre d'exemple, on peut considérer que la déclaration des syndromes de Lyell est proche de l'exhaustivité en France.

>>> **Qualitatif:** la qualité des observations enregistrées en pharmacovigilance dépend des moyens mis en œuvre pour documenter l'événement indésirable et éliminer les diagnostics différentiels. La précision du diagnostic et le recueil des éléments nécessaires à l'établissement de l'imputabilité dépendent à la fois du clinicien qui notifie et de l'équipe de pharmacovigilance qui reçoit la déclaration.

>>> **Imputabilité:** l'un des principaux écueils réside dans la non spécificité des manifestations cutanées qui peuvent être aussi bien liées à une prise médicamenteuse qu'à une étiologie infectieuse ou inflammatoire. Dans la plupart des situations, aucun examen complémentaire ne permet de confirmer ou d'infirmer le rôle du médicament. En l'absence de test diagnostique suffisamment sensible et spécifique, le diagnostic de toxidermie repose donc sur une démarche d'imputabilité prenant en compte pour chaque cas la présentation clinique, la chronologie précise des événements et des prises médicamenteuses, et l'élimination des diagnostics différentiels. Cette démarche diagnostique est complétée par une recherche bibliographique. La méthode française d'imputabilité étant généraliste, elle n'est pas toujours adaptée aux particularités des toxidermies. C'est la raison pour laquelle une méthode d'imputabilité spécifique (ALDEN) a été développée par le réseau européen RegiSCAR pour les nécrolyses épidermiques toxiques [12].

Le dermatologue est donc un acteur majeur dans l'évaluation des risques liés aux médicaments en participant activement à l'alerte ascendante vers les autorités de Santé compétentes. La collaboration entre dermatologues et pharmacovigilants est indispensable non seulement pour diminuer la sous-notification, mais aussi et surtout pour améliorer la qualité et la pertinence des observations de toxidermie. Une meilleure collaboration entre les réseaux nationaux/internationaux spécialisés, comme RegiSCAR et la pharmacovigilance, permettra d'améliorer l'efficacité de la surveillance des risques dans le domaine des toxidermies.

Bibliographie

1. CEDEF. Item 181-Iatrogénie. Diagnostic et prévention : toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2012;139: A172-A178.
2. FISZENSION-ALBALA F, AUZERIE V, MAHE E *et al.* A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*, 2003;149:1018-1022.
3. BIGBY M, JICK S, JICK H *et al.* Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*, 1986;256: 3358-3363.
4. WOLKENSTEIN P, GROB JJ, BASTUJI-GARIN S *et al.* French people and skin diseases: results of a survey using a representative sample. *Arch Dermatol*, 2003;139:1614-1619; discussion 1619.
5. MURR D, BOCQUET H, BACHOT N *et al.* Medical activity in an emergency outpatient department dermatology. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2003;130:167-170.
6. ROUJEAU JC, BONNETBLANC JM, SCHMUTZ JL *et al.* Iatrogénie. Diagnostic et prévention: toxidermies médicamenteuses. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2002;129:2S163-2S169.
7. KARDAUN SH, SEKULA P, VALEYRIE-ALLANORE L *et al.* RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multi-system adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*, 2013;169:1071-1080.
8. SIDOROFF A, DUNANT A, VIBOUD C *et al.* Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*, 2007; 157:989-996. Epub 2007 Sep 13.
9. SEKULA P, DUNANT A, MOCKENHAUPT M *et al.* RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1197-1204.
10. Site Web: www.ansm.sante.fr
11. BÉGAUD B, ÉVREUX JC, JOUGLARD J. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*, 1985; 40:111-118.
12. SASSOLAS B, HADDAD C, MOCKENHAUPT M *et al.* ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 2010;88:60-68.

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

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

Les séquelles des toxidermies sévères : place du dermatologue au quotidien

RÉSUMÉ : Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique [NET]) sont des toxidermies rares, menaçantes pour le pronostic vital lequel est fréquemment engagé dans les 6 premières semaines d'hospitalisation. Cependant, la prise en charge ne se limite pas à la phase aiguë. Le dermatologue est au centre de la structuration d'un suivi multidisciplinaire prolongé et séquentiel (M2, M6, M12) afin de dépister et prendre en charge les séquelles.



→ L. VALEYRIE-ALLANORE

Service de Dermatologie,
Centre de Référence des Dermatoses
bulleuses immunologiques
et toxiques, Hôpital Henri-Mondor,
UPEC, CRÉTEIL.

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique [NET]) sont des toxidermies rares, menaçantes pour le pronostic vital dont l'incidence globale est évaluée à 2 cas par millions d'habitants et par an. Ils se caractérisent par une nécrose étendue de l'épiderme, touchant à la fois la peau et les muqueuses [1]. Le syndrome de Stevens-Johnson et la NET (SJS/NET) correspondent à un même spectre d'affections pour lesquelles la seule différence est le pourcentage de surface décollée-décollable. Cet article sera centré sur les modalités de prise en charge du SJS/NET en phase chronique et la place du dermatologue au sein du dispositif.

Morbi-mortalité associée au SJS/NET

Le SJS/NET est l'un des accidents médicamenteux les plus sévères touchant les épithéliums et représente un enjeu de santé publique majeur. Cependant, à distance de la phase aiguë, l'impact de la maladie reste largement sous-estimé et peu connu des cliniciens.

Récemment, les données épidémiologiques du registre RegiSCAR ont permis

de souligner à l'échelle de la population européenne une mortalité en phase aiguë (à 6 semaines) de 22 % [2], essentiellement corrélée notamment à la surface corporelle décollée. Cependant, le taux de mortalité à 1 an continue à augmenter et atteint 36 %, essentiellement corrélé au terrain sous-jacent et surtout à la présence d'un cancer [3].

Aucune étude prospective publiée n'a jusqu'à présent étudié spécifiquement la prévalence des séquelles post SJS/NET. Cependant, la diversité des séquelles et leur fréquence nécessitent un suivi dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire afin d'essayer de les dépister précocement, de prévenir et diminuer leur impact [4]. Le dermatologue sera au centre de ce dispositif, et remplira la fonction de coordination des différentes prises en charge.

Séquelles dermatologiques

Les séquelles dermatologiques du SJS/NET sont observées dans plus de 70 % des cas [5]. Elles ne semblent pas systématiquement corrélées à l'étendue du décollement cutané, et seront plus affichantes chez les patients de phototype 5-6. Elles sont essentielle-

ment représentées par des placards maculopapuleux, hypopigmentés et/ou hyperpigmentés (**fig. 1**) et des cicatrices hypertrophiques d'amélioration lentement progressive [3]. En parallèle, les phanères sont également atteints. L'alopecie reste rare mais souvent cicatricielle et définitive (**fig. 2**). Les dystrophies unguéales sont fréquemment observées, pouvant aller de l'hyperpigmentation du lit unguéal, l'onycholyse (**fig. 3**). Les lésions pseudo-lichéniennes



FIG. 1: Dyschromie dans le cadre d'un syndrome de Lyell avec lésions hypo et hyperpigmentées.



FIG. 2: Alopecie cicatricielle à 1 an du syndrome de Lyell.



FIG. 3: Anonychie séquellaire du gros orteil.



FIG. 4: Synéchie conjonctivale.

unguéales sont notées, pouvant aller jusqu'à la perte définitive de l'ongle.

L'atteinte oculaire est la complication la plus fréquente avec une prévalence de 65 à 89 % comprenant la sécheresse oculaire, photophobie, symblépharon, synéchie (**fig. 4**), mais également des kératites, sécheresse cornéenne, trichiasis voire néovascularisation cornéenne pouvant mettre en jeu le pronostic visuel [6, 7].

Parmi les autres séquelles, l'atteinte génitale est trop sous-estimée. Chaque patient doit être systématiquement examiné à distance afin de s'assurer de l'absence de synéchies. Chez la femme, les vulvodynies, dyspareunie, mais également synéchies des grandes lèvres et petites lèvres, voire synéchies vaginales, peuvent mettre en jeu l'activité génitale et la possibilité d'accoucher par voie basse [8]. Chez l'homme, le phimosis reste la complication la plus fréquente en l'absence de soins spécifiques et décalottage en phase aiguë.

Enfin, l'impact du SJS-NET sur la muqueuse buccale et les dents était jusqu'à maintenant méconnu. Gautier *et al.* ont décrit la modification de la qualité salivaire, du pH, la sécheresse buccale mais surtout la présence de parodontopathies chroniques, voire disparition des germes dentaires chez les enfants [9].

L'atteinte de l'épithélium de l'arbre trachéo-bronchique peut rarement être

associée à des bronchiolites oblitérantes. Les explorations fonctionnelles respiratoires, réalisées chez des patients SJS-NET à 2 mois et 1 an, ont permis de mettre en évidence des anomalies asymptomatiques de diffusion qui pourraient être corrélées au pourcentage de surface décollée [10].

Enfin, indépendamment des atteintes de l'épithélium, l'impact psychologique à moyen et long termes de cette toxidermie doit être systématiquement évalué par un psychologue et/ou un psychiatre. D'authentiques syndromes dépressifs, phobie des médicaments voire syndrome de stress post-traumatique sont observés, justifiant d'un dépistage et d'une prise en charge spécifique et précoce.

Conclusion

La prise en charge du patient SJS/NET ne se limite pas à la phase aiguë. La structuration d'une prise en charge multidisciplinaire individualisée systématique est nécessaire. Dans le centre de référence, cette prise en charge est organisée par le dermatologue au minimum à M2, M6, et M12, et est adaptée à chaque patient.

Bibliographie

1. ROUJEAU JC, STERN RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*, 1994;331:1272-1285.
2. MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*, 2008;128:35-44.
3. SEKULA P, DUNANT A, MOCKENHAUPT M *et al.* Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1197-1204.
4. FELLAHI A, ZOUHAIR K, AMRAOUI A *et al.* Stevens-Johnson and Lyell syndromes:

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

- mucocutaneous and ocular sequels in 43 cases. *Ann Dermatol Vénérol*, 2011; 138:88-92.
5. MAGINA S, LISBOA C, VEAL V *et al.* Dermatological and ophtalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*, 2003;207:33-36.
 6. GUEUDRY J, ROUJEAU JC, BINAGHI M *et al.* Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, 2009;145:157-62.
 7. MORALES ME, PURDUE GF, VERITY SM *et al.* Ophthalmic Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis and Relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol*, 2010;150:505-510.
 8. MENEUX E, PANIEL BJ, POUGET F *et al.* Vuvluvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol*, 1998;91: 283-287.
 9. GAULTIER F, ROCHEFORT J, LANDRU MM *et al.* Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*, 2009;145:1332-1333.
 10. DUONG TA, DE PROST N, INGEN-HOUSZ-ORO S *et al.* Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission. *Br J Dermatol*, 2014 Dec 11. doi: 10.1111/bjd.13505.

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

Campagne *Skin Checker* de La Roche-Posay

Depuis plus de 10 ans, en partenariat avec les dermatologues, La Roche-Posay organise des campagnes de sensibilisation, d'éducation et de dépistage du mélanome. Cette année, La Roche-Posay va encore plus loin et, pour marquer les esprits, bouscule tous les codes...

Partant du constat que l'on accorde davantage de soin à la santé de ceux qui nous sont chers qu'à la nôtre, la marque incite à garder toujours un œil sur les grains de beauté de ceux qu'on aime. Pour cela, La Roche-Posay a imaginé une campagne internationale très atypique : *Skin Checker*. On y voit deux dalmatiens, examinant méticuleusement leurs taches réciproques. Derrière ces images très second degré, des gestes de surveillance de pro, ceux pratiqués par les dermatologues : visage, haut du crâne, dessus et dessous des pattes, oreilles, dos, le miroir permet même d'atteindre les zones invisibles de face. Chaque dalmatien devient le *Skin Checker* de l'autre.

La plateforme *Skin Checker* (www.laroche-posay.fr/skinchecker) propose, outre une campagne vidéo, des informations sur le cancer cutané, des conseils sur les bonnes pratiques au soleil, mais aussi la méthode ABCDE qui aide à l'identification des grains de beauté suspects à l'œil nu.

J.N.

D'après un communiqué de presse de La Roche-Posay

Prix Galien de la recherche pharmaceutique pour Ilaris

Novartis a reçu le Prix Galien de la recherche pharmaceutique pour Ilaris, son traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS). Ilaris (canakinumab) est un anticorps monoclonal entièrement humain de haute affinité, dirigé contre l'interleukine 1 bêta (IL1 β) humaine. Il se lie à l'IL1 β , bloque l'interaction de cette cytokine avec son récepteur et neutralise ainsi son activité inflammatoire. L'originalité du développement clinique d'Illaris a été de se focaliser sur les maladies auto-inflammatoires orphelines, qui ont bénéficié d'avancées physiopathologiques considérables ces dernières années, mettant en exergue le rôle de l'IL1 β . Ilaris a aujourd'hui l'AMM dans les CAPS et les arthrites juvéniles idiopathiques systémiques (AJIs, en attente de remboursement), deux pathologies rares qui se caractérisent notamment par des manifestations inflammatoires cliniques et biologiques intenses et dont certaines complications peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital du patient.

La réussite du développement d'Illaris dans les CAPS est un des exemples les plus remarquables de l'efficacité de la stratégie de traitement ciblé, à partir du moment où la recherche fondamentale a pu identifier une cible thérapeutique clé.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Novartis

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

Dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuse

RÉSUMÉ : Les dermatoses bulleuses auto-immunes sont majoritairement idiopathiques, mais de nombreux médicaments ont été rapportés comme possiblement inducteurs, avec des arguments d'imputabilité plus ou moins convaincants.

L'accumulation des cas et quelques études épidémiologiques plaident pour l'existence d'authentiques pemphigus déclenchés par des molécules contenant des groupements thiols (D-pénicillamine, captopril), de pemphigoïdes bulleuses déclenchées par certains diurétiques (anti-aldostérone) et les neuroleptiques, avec un doute récent pour des antidiabétiques (gliptines), et de dermatoses à IgA linéaires induites par la vancomycine. Les délais d'apparition de la maladie sont souvent plus longs que pour les autres toxidermies. Cliniquement, le pemphigus induit est souvent un pemphigus superficiel. La pemphigoïde bulleuse induite ne présente pas de critères particuliers, et la dermatose à IgA linéaire est volontiers sévère avec décollements étendus mimant une nécrolyse épidermique toxique.

Les examens histologiques et immunologiques sont peu différents des formes idiopathiques. La guérison à l'arrêt du médicament inducteur est généralement rapide sous traitement symptomatique.



→ S. INGEN-HOUSZ-ORO
Service de Dermatologie,
Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL

Les dermatoses bulleuses d'origine médicamenteuses comprennent les dermatoses bulleuses toxiques (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell, érythème pigmenté fixe bulleux) et les dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI), généralement idiopathiques mais parfois déclenchées par un médicament. Les DBAI sont des maladies bulleuses cutanées pures ou cutanéomuqueuses déclenchées par des autoanticorps dirigés contre des constituants des desmosomes ou contre des protéines constitutives de la membrane basale dermo-épidermique (ou chorio-épithéliale).

De nombreux cas de DBAI déclenchés par un médicament ont été rapportés, plus ou moins bien documentés. L'accumulation des observations et des arguments chronologiques forts plaident pour l'existence réelle de cas

de pemphigus déclenchés par les médicaments contenant des groupements thiols, de pemphigoïdes bulleuses (PB) déclenchées par les neuroleptiques et certains diurétiques et de dermatoses à IgA linéaires (DIgAL) induites par la vancomycine. Cependant, les études épidémiologiques sur les DBAI induites sont rares, les scores de pharmacovigilance spécifiques inexistantes et les tests de réintroduction quasiment jamais effectués, rendant l'imputabilité parfois difficile à affirmer.

Pemphigus induits

Le pemphigus est une DBAI intraépidermique dont les anticorps sont dirigés contre les desmoglénines 1 et/ou 3 selon la forme clinique, composants majoritaires des desmosomes. La maladie est généralement idiopathique, ou plus

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

rarement paranéoplasique. Cependant, de nombreux cas de pemphigus induits par les médicaments contenant des groupements thiols ont été rapportés depuis une quarantaine d'années, notamment avec la D-pénicillamine (surtout au cours de la polyarthrite rhumatoïde) et le captopril [1]. Il a en effet été montré qu'indépendamment de toute réaction immunologique, les groupements thiols créent des ponts disulfures anormaux sur les desmoglénines et fragilisent ainsi la cohésion interkératinocytaire, à l'origine d'une acantholyse [2]. L'utilisation de ces molécules étant devenue plus rare, le nombre de pemphigus induits a beaucoup diminué.

De multiples observations de pemphigus induits par d'autres molécules ont été rapportées, de mécanisme physiopathologique inconnu : antibiotiques (pénicillines, antituberculeux), phénylbutazone, aminopyrine, noramidopyrine, anticonvulsivants, propranolol, salazopyrine... [3]. La durée d'exposition au médicament inducteur est de plusieurs mois, donc beaucoup plus longue que la plupart des autres toxidermies [3]. Cliniquement, les pemphigus induits sont majoritairement des pemphigus superficiels, sans atteinte muqueuse, avec prurit marqué. Cependant, des pemphigus vulgaires à expression cutanéomuqueuse ont également été décrits [3, 4]. En histologie standard, il n'y a pas de différence avec les pemphigus auto-immuns, mais le profil en immunomarquage par un anticorps anti-desmoglénine 1 et 3 (32-2B, non disponible en routine) peut aider à évoquer un pemphigus induit. En effet, un marquage normal est en faveur d'une forme induite, alors que des dépôts en mottes sont observés dans les pemphigus immuns [3].

Les analyses immunologiques montrent, en test ELISA et immunoblot, des anticorps anti-desmoglénine 1 et/ou plus rarement desmoglénine 3. À noter que certains sérums reconnaissant l'envo-

plakine et la périplakine sans néoplasie sous-jacente ont été décrits [5]. Des tests pharmacologiques *in vitro* utilisant l'interféron gamma peut également aider à déterminer l'origine médicamenteuse et à identifier le médicament coupable, notamment en cas de polymédication [6]. L'évolution de la maladie est difficile à prévoir : elle peut guérir spontanément en quelques semaines après arrêt du médicament inducteur ou s'autonomiser [5, 7], pouvant alors remettre en question l'origine médicamenteuse de la maladie. Dans des cas exceptionnels, une réintroduction a pu néanmoins confirmer l'induction médicamenteuse [8].

Pemphigoïde bulleuse induite

La PB est la plus fréquente des DBAI. Elle est caractérisée par un clivage sous-épidermique dû à des autoanticorps dirigés contre deux composants de la membrane basale dermo-épidermique, la BP180 et la BP230 [9]. Elle touche les gens âgés de plus de 70 ans et se caractérise par une éruption urticarienne, eczématiforme et bulleuse cutanée généralement sans atteinte muqueuse. La maladie est idiopathique dans l'immense majorité des cas, mais volontiers associée à des maladies neurologiques dégénératives ou une démence [10].

Deux études cas-témoins ont prouvé que deux classes de médicaments peuvent induire la maladie : les diurétiques anti-aldostérone (spironolactone) et les neuroleptiques (phénothiazines principalement) [11, 12]. Plus récemment, le rôle des diurétiques de l'anse semble également avoir été confirmé dans une étude cas témoins anglaise [13], et plusieurs observations ont soulevé la possibilité de PB induites par de nouvelles molécules antidiabétiques, les gliptines [14, 15]. Le délai de survenue après l'introduction du médicament suspecté est très variable, allant de quelques semaines à quelques mois. Cliniquement et histologiquement, les PB induites ne

présentent aucune particularité, si ce n'est qu'elles peuvent toucher des sujets plus jeunes et comporter une atteinte muqueuse. Leur profil immunologique (immunofluorescence indirecte, anticorps anti-BP180 et 230 par tests ELISA) ne semble pas différent des formes idiopathiques. Le mécanisme physiopathologique est mal connu (modification de la structure de la membrane basale par le médicament, réaction purement immunologique ?).

L'évolution peut être favorable et rapide après arrêt du médicament suspecté, ou plus chronique, remettant alors en doute l'induction médicamenteuse. Chez un patient déclarant une PB et prenant depuis plusieurs années un médicament parmi ceux classiquement rapportés comme inducteur, l'arrêt de ce médicament n'est pas forcément indispensable, mais mérite d'être discuté en cas de PB résistante au traitement classique bien conduit (corticothérapie locale très forte).

Dermatoses à IgA linéaires induites

La DIgAL est une DBAI rare de l'adulte et de l'enfant, caractérisée par des dépôts exclusifs ou prédominants d'IgA à la jonction dermo-épidermique. Les anticorps sont dirigés contre plusieurs composants de la membrane basale dont un fragment protéolytique de la BP180 de 97 ou 120 kD. Cliniquement, l'aspect le plus caractéristique est la disposition des vésiculo-bulles en rosettes, mais les formes atypiques et polymorphes sont fréquentes et parfois trompeuses.

Depuis longtemps, des formes suspectes d'être induites par des médicaments, notamment la vancomycine, ont été rapportées, avec un délai de survenue de quelques jours à 4 semaines après l'introduction du médicament [16]. Cependant, de multiples autres molécules ont été suspectées. Nous avons

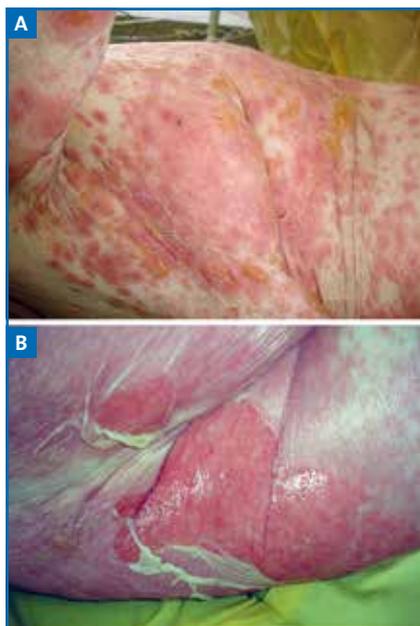


FIG. 1: Dermatose à IgA linéaire induite mimant une nécrolyse épidermique toxique par la vancomycine chez une patiente de 87 ans. **A:** bulles flasques et placards érythémateux. **B:** larges décollements et signe de Nikolsky.

montré que les formes médicamenteuses présentent volontiers des critères de gravité clinique par rapport aux formes idiopathiques, avec de larges décollements et un signe de Nikolsky mimant une nécrolyse épidermique toxique (**fig. 1**).

L'immunofluorescence directe (IFD) est donc indispensable chez tout patient présentant des décollements, notamment un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell [17]. Cependant, comme pour les autres DBAI induites, en l'absence de score d'imputabilité adapté à ce type de "toxidermie", des scores généralistes sont utilisés (méthode française d'imputabilité de Bégaud basée sur l'imputabilité intrinsèque et extrinsèque, score de Naranjo dans la littérature anglo-saxonne), mais affirmer le rôle d'un médicament déclenchant peut se révéler difficile. Ainsi, le concept de DIgAL induite a été récemment remis en question [18, 19]. Pourtant, dans le cas de la vancomycine, l'accumulation des cas, la guérison généralement spon-

tanée et rapide à l'arrêt du médicament et dans certains cas des réintroductions à l'origine d'une récurrence de la maladie, rendent quand même l'imputabilité de ce médicament dans la maladie fortement probable [20].

Autres DBAI induites

Des cas de pemphigoïdes des muqueuses, notamment pemphigoïde oculaire à évolution synéchiante, ont été décrits chez des patients traités par des gouttes oculaires, notamment contre le glaucome [21].

Des éruptions mimant une épidermolyse bulleuse acquise – à type de bulles hémorragiques et fragilité cutanée sur les coudes et les genoux, avec IFD et IF indirecte négatives, mais présence d'anticorps anti-collagène VII en immunoblot – ont été décrites chez des patients traités par D-pénicillamine pour maladie de Wilson, avec une évolution favorable à l'arrêt de la molécule [22].

Conclusion

Les DBAI sont le plus souvent idiopathiques. Néanmoins, dans certains cas, une origine médicamenteuse, parfois spécifique d'une DBAI (D-pénicillamine-pemphigus, spironolactone-PB, vancomycine-DIgAL), peut être suspectée, avec des délais d'induction souvent plus longs que les toxidermies "habituelles". Aussi, l'interrogatoire médicamenteux fait partie du recueil de l'anamnèse chez un patient avec une DBAI, en s'intéressant aux médicaments pris depuis plusieurs mois.

En cas de doute sur une induction médicamenteuse, notamment dans certaines présentations graves de pemphigus ou de DIgAL, le médicament suspecté doit être arrêté et dorénavant contre-indiqué. L'évolution est favorable à l'arrêt, mais, chez certains patients, l'évolution peut

être chronique et justifier d'un traitement systémique, remettant en question le caractère induit, surtout dans le cas de molécules d'imputabilité extrinsèque plus douteuse.

Bibliographie

1. HO VC, STEIN HB, ONGLEY RA *et al.* Penicillamine induced pemphigus. *J Rheumatol*, 1985;12:583-586.
2. RUOCCO V, DE ANGELIS E, LOMBARDI ML. Drug-induced pemphigus. II. Pathomechanisms and experimental investigations. *Clin Dermatol*, 1993;11:507-513.
3. MARUANI A, MACHET MC, CARLOTTI A *et al.* Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol*, 2008;130:369-374. doi:10.1309/3CAKPEU8JXGWLEDC.
4. FENG S, ZHOU W, ZHANG J *et al.* Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol*, 2011;21:696-699. doi:10.1684/ejd.2011.1428.
5. YOSHIMURA K, ISH N, HAMADA T *et al.* Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.12925.
6. GOLDBERG I, SHIRAZI I, BRENNER S. In vitro interferon-gamma release test in patients with drug-induced pemphigus. *Isr Med Assoc J*, 2008;10:424-427.
7. ENJOLRAS O, SEDEL D, LEIBOWITZ M *et al.* Induced pemphigus. *Ann Dermatol Vénérol*, 1987;114:25-37.
8. KIM SC, WON JH, AHN SK. Pemphigus foliaceus induced by nifedipine. *Acta Derm Venereol*, 1993;73:210-211.
9. INGEN-HOUSZ-ORO S, HÛE S, GROOTENBOER-MIGNOT S *et al.* Auto-immune bullous diseases autoantibodies (pemphigus, bullous pemphigoid): what the dermatologist must know. *Ann Dermatol Vénérol*, 2013;140:563-570. doi:10.1016/j.annder.2013.04.082.
10. LANGAN SM, GROVES RW, WEST J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:631-636. doi:10.1038/jid.2010.357.
11. BASTUJI-GARIN S, JOLY P, PICARD-DAHAN C *et al.* Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol*, 1996;132:272-276.
12. BASTUJI-GARIN S, JOLY P, LEMORDANT P *et al.* Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:637-643. doi:10.1038/jid.2010.301.

LE DOSSIER

Actualités sur les toxidermies

13. LLOYD-LAVERY A, CHI CC, WOJNAROWSKA F *et al.* The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol*, 2013;149:58-62. doi:10.1001/2013.jamadermatol.376.
14. AOUIDAD I, FITE C, MARINHO E *et al.* A case report of bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *JAMA Dermatol*, 2013;149:243-245. doi:10.1001/jamadermatol.2013.1073.
15. SKANDALIS K, SPIROVA M, GAITANIS G *et al.* Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:249-253. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04062.x.
16. CARPENTER S, BERG D, SIDHU-MALIK N *et al.* Vancomycin-associated linear IgA dermatosis. A report of three cases. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:45-48.
17. CHANAL J, INGEN-HOUSZ-ORO S, ORTONNE N *et al.* Linear IgA bullous dermatosis: comparison between drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol*, 2013. doi:10.1111/bjd.12488.
18. FORTUNA G, ARIA M, MARASCA F *et al.* Linear Immunoglobulin A disease and Vancomycin: two real ancestral enemies? *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.13014.
19. FORTUNA G, SALAS-ALANIS JC, GUIDETTI E *et al.* A critical reappraisal of the current data on drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a real and separate nosological entity? *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:988-994. doi:10.1016/j.jaad.2011.09.018.
20. INGEN-HOUSZ-ORO S, VALEYRIE-ALLANORE L, CHANAL J *et al.* Linear Immunoglobulin A Disease and Vancomycin: Letter in reply. *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.13174.
21. BUTT Z, KAUFMAN D, McNAB A *et al.* Drug-induced ocular cicatricial pemphigoid: a series of clinico-pathological reports. *Eye Lond Engl*, 1998;12:285-290. doi:10.1038/eye.1998.66.
22. INGEN-HOUSZ-ORO S, GROOTENBOER-MIGNOT S, ORTONNE N *et al.* Epidermolysis bullosa acquisita-like eruption with anti-collagen VII autoantibodies induced by D-penicillamine in Wilson disease. *Br J Dermatol*, 2014. doi:10.1111/bjd.13153.

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

AMM pour Otezla

Celgene France, une filiale à part entière de Celgene Corporation, reçoit une AMM par la Commission européenne pour Otezla (aprémilast), le premier inhibiteur oral de la PDE4, pour le traitement des patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique.

Concernant le psoriasis, Otezla est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique, modéré à sévère, chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVAthérapie), y compris sur des zones difficiles à traiter telles que le cuir chevelu et les ongles. Il est également indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

L'AMM est fondée sur les données d'efficacité et de tolérance de deux programmes de phase III, ESTEEM et PALACE, qui démontrent une réponse clinique maintenue chez les patients atteints de psoriasis (ESTEEM) et de rhumatisme psoriasique (PALACE) traités avec OTEZLA durant 52 semaines, pour de multiples critères d'évaluation.

OTEZLA ne nécessite pas de surveillance biologique régulière, ce qui présente un intérêt à la fois pour les médecins et les patients.

J.N.

D'après un communiqué de presse de Celgene France

MISE AU POINT
Lasers

Laser fractionné non ablatif Fraxel® : intérêt et complémentarité par rapport aux lasers ablatifs

RÉSUMÉ : Les lasers fractionnés ont été proposés pour offrir une alternative aux lasers ablatifs pulsés, moins agressive, aux suites simplifiées et sans risque d'hypochromies secondaires. On en distingue deux types : ablatifs et non ablatifs.

Avec un recul supérieur à 10 ans, on constate que le profil de tolérance des lasers fractionnés non ablatifs, dont l'exemple est le laser Fraxel®, est bon, sans risque d'effet secondaire important, quels que soient le phototype et la région traitée, alors que les lasers fractionnés ablatifs exposent à certaines complications, en particulier sur les phototypes élevés et les régions extrafaciales (quelques cas de surinfections, cicatrices hypertrophiques, pigmentations durables).

Suivant les indications et les préférences des patients en termes de suites acceptées, les lasers non ablatifs "profonds" s'imposeront comme le traitement le plus adapté chez nombre de patients, et comme un traitement synergique chez d'autres. Par exemple en cas d'héliodermie faciale, on pourra recommander un traitement de l'ensemble du visage avec un laser non ablatif profond, avec la possibilité de compléter par un laser ablatif localisé sur les rides sus-labiales.



→ J.-M. MAZER
Centre Laser International de la Peau,
PARIS.

Depuis le milieu des années quatre-vingt-dix, l'utilisation des lasers CO₂ ou Erbium de type ablatif s'est répandue en dermatologie esthétique. Ces techniques ont fait la preuve de leur efficacité, mais leurs effets secondaires, comparables à une dermabrasion – et surtout la prévalence des hypochromies induites, non opérateur-dépendantes – ont conduit au développement d'autres voies de traitement. C'est dans ce contexte, qu'au début des années 2000, l'équipe de Rox Anderson proposait une nouvelle technologie laser dite "fractionnée".

Le laser fractionné a pour objectif principal d'éviter les achromies et hypochromies. À chaque séance, en effet, une partie des mélanocytes présents

Fraxel® Restore (1500 nm).
Fraxel® Dual (1550 et 1927 nm).

dans la peau traitée est respectée afin d'assurer une production de pigment mélanique [1-3].

Le premier laser fractionné commercialisé, le Fraxel® 750, était de type non ablatif et il a été développé avec deux grands objectifs : éviter les risques et simplifier les suites en réduisant notablement la période d'éviction sociale caractéristique des lasers ablatifs. Dans un deuxième temps, sont apparus des lasers fractionnés de type ablatif, CO₂ ou Erbium. Si les risques de dépigmentation sont toujours évités, les suites sont volontiers marquées, surtout si on



Exemple caractéristique de résultat 4 mois après 4 séances de laser Fraxel® Restore: bonne efficacité sur les joues et les paupières, moindre sur les rides sus-labiales.

utilise des paramètres agressifs garants d'une meilleure efficacité. Le débat sur l'intérêt respectif de ces deux types de lasers fractionnés a fait couler beaucoup d'encre.

Le but de cet article est d'insister sur les avantages particuliers des lasers fractionnés non ablatifs, en considérant que leurs éventuelles limites peuvent être compensées par l'utilisation de lasers fractionnés ablatifs sur des zones plus réduites. En fait, il existe une synergie entre ces deux types de lasers avec, au final, des indications des non ablatifs probablement plus larges et volontiers sous-estimées aujourd'hui.

Caractéristiques du laser fractionnel non ablatif Fraxel®

La mise au point du laser Fraxel®, premier laser fractionné, émane directement des travaux de Rox Anderson et

de son équipe. Grâce à un scanner, vont être créées, de façon très précise, reproductible, régulière et indépendante de la vitesse de déplacement du laser sur la peau du patient, de multiples zones de coagulation tissulaire, appelées microzones thermiques (MTZ), qui laissent entre elles des intervalles de peau saine. Ce respect de la peau entre les impacts lasers permet une cicatrisation très rapide et prévient les risques de dépigmentation, alors que le caractère non ablatif du laser – dans la mesure où l'épiderme n'est pas "perforé" mais coagulé – évite les risques d'infections et de formations de croûtes puisqu'il n'y a pas de saignement [1, 4, 5].

Au niveau du derme, ce sont des colonnes verticales de nécrose de coagulation tissulaire qui seront créées [1, 2, 4]. Leur résorption entraînera, par un mécanisme de réparation, une néosynthèse collagénique. Au niveau de l'épiderme, les points traversés par le laser vont s'éliminer progressivement en emmenant avec eux des débris nécrotiques et de la mélanine, expliquant ainsi l'efficacité de ce laser dans les affections hyperpigmentées.

À chaque passage, la persistance de mélanocytes permet de traiter tous les phototypes, sans risque de dépigmentation.

Pour les lasers fractionnés non ablatifs de type Fraxel®, deux paramètres peuvent être définis: la profondeur et la densité [3]:

>>> La profondeur correspond à la hauteur maximale des colonnes de nécrose de coagulation. Elle est directement fonction de l'énergie utilisée. Avec le laser Fraxel® Dual (modèle le plus récent), elle peut atteindre jusqu'à 1,4 mm pour une énergie (irradiance) de 70 mJ. Quelle que soit la profondeur utilisée, les suites seront identiques. Il s'agit le plus souvent d'un érythème,

se prolongeant 3 à 4 jours en moyenne, associé à une xérose cutanée, donnant un aspect pseudo-bronzé et, en cas de traitement des paupières, la possibilité d'un œdème. L'ensemble de ces signes s'étale sur une période de 5 à 6 jours.

>>> Le deuxième paramètre est la densité. En théorie, il définit à la fois le pourcentage de peau traitée à chaque séance, donc celui de peau respectée, et secondairement l'agressivité du traitement. En réglant la longueur d'ondes sur 1550 nm (propre au laser Fraxel® Restore), la densité peut atteindre 30 %. Le laser Fraxel® Dual permet d'y associer une deuxième longueur d'onde, de 1927 nm (laser thulium), qui a la caractéristique d'être très rapidement absorbée par l'épiderme, sans effet thermique majeur. Ainsi, il est possible d'ajouter aux premiers passages réalisés avec la longueur d'onde classique de 1550 nm, des passages à 1927 nm qui ne dépasseront pas, ou à peine, l'épiderme. Ces passages permettent d'augmenter l'efficacité en surface, au niveau des lésions superficielles pigmentées, et seront particulièrement intéressants dans les lésions hypermélaniques, ou quand on veut être plus efficace sur des pores dilatés, des ridules... Avec le thulium, il est possible d'augmenter d'environ 20 % la densité totale du traitement en évitant que le cumul des deux longueurs d'onde dépasse 50 %.

La précision et la reproductibilité de ce protocole de traitement fait qu'aujourd'hui, plus de 10 ans après les débuts du laser Fraxel®, force est de constater que le profil de tolérance de ce laser est exceptionnel avec une absence notable d'effets secondaires, et cela quels que soient les phototypes et les zones traitées. En effet, le caractère non ablatif de ce laser permet le traitement de tous les phototypes, sur toutes les régions du corps – aussi bien le visage que le cou ou les zones extrafaciales – ce qui n'est pas le cas avec les lasers ablatifs.

MISE AU POINT

Lasers

Indications électives des lasers fractionnés non ablatifs

Le laser Fraxel® voit ses indications liées à son mode d'action qui induit une néosynthèse collagénique. Celle-ci est un peu moins importante qu'avec des lasers ablatifs parce qu'il y a moins d'effet thermique, mais elle est loin d'être faible. De plus, le caractère profond des colonnes de nécrose tissulaire permet d'atteindre le derme réticulaire. Les suites étant simples, les indications sont également conditionnées par les demandes des patients. Aujourd'hui, en pratique clinique, de plus en plus de patients exigent, en effet, des traitements aux suites peu marquées, n'obligeant pas à des évictions sociales prolongées. Son action sur tous les phototypes et toutes les régions permet d'étendre encore les indications [5-7].

1. Traitement de l'héliodermie du visage, du cou, du décolleté et des mains

Ces régions peuvent être traitées sans risques [6, 8-10] en 3 à 4 séances. Les progrès sont évidents même s'il est vrai que les rides profondes, en particulier sus-labiales, sont plus difficiles à corriger et nécessitent souvent l'adjonction d'un autre traitement : laser ablatif ou injections. L'effet thermique réduit du Fraxel® fait que son effet tenseur, nécessaire en cas de relâchement cutané, est modéré.

Son indication élective est donc le traitement des héliodermies d'intensité modérée, généralement chez des patients relativement jeunes, c'est-à-dire aux alentours de 50-60 ans. Il est possible, sur un plan pratique, de traiter l'ensemble du visage en une seule séance, avec des suites acceptables, d'autant que l'érythème n'est pas plus difficile à masquer quand on traite tout le visage plutôt qu'une région limitée. Ainsi, un protocole de traitement inté-

ressant consiste à utiliser le Fraxel® pour sa capacité à traiter de larges régions, telles que l'ensemble du visage, quitte à compléter par d'autres traitements pour les zones plus difficiles comme les rides sus-labiales. On pourra par exemple proposer au patient 3 séances sur l'ensemble du visage avec le laser Fraxel® Restore et "garder en réserve" une séance de laser CO₂ fractionné, agressive, pour la lèvre supérieure.

On voit donc l'intérêt de rechercher des synergies entre les différentes techniques. Certains proposent de revenir au laser CO₂ continu, hyperpulsé, pour le traitement de la lèvre supérieure. Cela est possible, mais nous nous retrouvons alors de nouveau face au risque d'hypochromie...

2. Rajeunissement du cou, du décolleté et des mains

Là encore, le laser fractionné non ablatif Fraxel® démontre tout son intérêt par l'absence de risques sur ces régions extrafaciales [8, 11]. Un protocole de traitement incluant 3 à 4 séances, espacées d'environ un mois, permet d'obtenir des résultats satisfaisants.

3. Traitement des cicatrices d'acné atrophiques

Le laser Fraxel® est particulièrement intéressant dans cette indication [8-10] où il est fondamental de pouvoir agir profondément. En effet, les cicatrices d'acné sont caractérisées par une atrophie, associée à des zones de fibrose dermique profondes. L'essentiel, pour être efficace, est d'obtenir une néosynthèse collagénique importante pour réparer l'atrophie, mais aussi assurer la résorption de ces zones de fibrose, d'où l'importance de pouvoir dépasser la profondeur d'un millimètre, ce qui est le cas du laser Fraxel® Restore. À l'inverse, les lasers fractionnés ablatifs atteignent très difficilement cette profondeur et sont toujours marqués par des suites très importantes avec saignement et formations de croûtes parfois impressionnantes.

Dans la plupart des cas, les résultats du Fraxel® sont satisfaisants en 3 à 4 séances et tous les phototypes peuvent être traités. Parfois, les résultats sont limités par la persistance des bords des cicatrices qui, même si elles sont beaucoup moins profondes, demeurent trop visibles au goût des patients. C'est dans ce cas que l'on peut proposer un traite-



Le laser Fraxel® peut être utilisé sur toutes les régions du corps, y compris les mains, en toute sécurité, contrairement aux lasers ablatifs.

ment superficiel, éventuellement avec un laser CO₂ fractionné utilisant des paramètres de type faible profondeur (donc aux suites plus simples) mais de grande densité afin d'être efficace sur les bords des cicatrices.

4. Autres cicatrices

Les lasers fractionnés non ablatifs ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de nombreux types de cicatrices, que celles-ci soient post-chirurgicales, traumatiques ou secondaires à des brûlures [6, 8-10]. Lorsque les cicatrices sont hypertrophiques, nous constatons une amélioration au niveau de la fermeté de ces cicatrices, probablement liée à l'action sur la fibrose, avec un assouplissement, un étalement des cicatrices et une relative dépigmentation lorsqu'elles sont hyperpigmentées. Plusieurs études ont montré que les résultats étaient peu différents quand on compare les lasers fractionnés ablatifs et non ablatifs.

5. Autres indications

De multiples indications ont également été évaluées avec ce laser [7-10, 12]. Il en

est ainsi de la maladie de Darier dont le prurit a, d'après deux études, été fortement réduit dès les premières séances. Les lésions sont également fortement améliorées avec, de façon plus surprenante, un effet durable. Ce résultat est très prometteur, mais il doit être confirmé par des études complémentaires.

Les kératoses actiniques, les porokératoses [12-14] et de multiples actions kératosiques peuvent aussi être améliorées, en particulier au niveau du corps où il est possible de traiter de grandes surfaces en une seule séance. D'autres affections ont parfois bénéficié du traitement par laser Fraxel® mais de façon plus anecdotique, ces indications devront être évaluées par des études complémentaires.

Modalités pratiques

L'application d'une pommade anesthésiante à base de xylocaïne, une heure et demie avant la séance de laser permet d'éviter le recours à une anesthésie de type tronculaire. Certains auteurs proposent une prophylaxie antiherpétique systématique, d'autres ne la recommandent qu'en cas d'antécédents d'herpès fréquent.

Au début de la séance, on essuie la pommade anesthésique, puis on fixe les paramètres. Nous recommandons l'utilisation d'une énergie élevée (irradiance de 60 mJ par exemple) toujours plus efficace qu'un traitement moins profond, alors que les suites sont les mêmes. Il n'y a donc pas de raisons de "brider" l'appareil qui, contrairement à d'autres lasers fractionnés non ablatifs, est capable de dépasser le millimètre de profondeur. La densité sera également précisée sur l'écran tactile et, du fait de son mécanisme d'action, il est précisément respecté en fixant un nombre de passages précis. Le protocole est facilement reproductible.

Après la séance, on recommandera une crème apaisante et hydratante. Les suites sont habituellement simples et permettent généralement une reprise rapide de l'activité professionnelle. En cas de traitement des paupières ou de l'ensemble du visage, un œdème peut persister 48 heures.

Les complications observées avec ce type de laser Fraxel® sont particulièrement rares et bénignes [15-21]. Elles sont dominées par des hyperpigmentations post-inflammatoires toujours résolutive, plus fréquentes sur les peaux asiatiques. Quelques auteurs ont signalé des poussées d'herpès, jamais nécrotiques, et des éruptions acnéiformes pour lesquelles on peut mettre en cause les soins cosmétiques prescrits après les séances.

L'écart habituel entre les séances est d'environ 1 mois.

Une indication discutée : le mélasma résistant

L'intérêt du laser Fraxel® dans la prise en charge des mélasmas résistants a été évalué, et certaines études [22-25] ont montré une certaine efficacité mais non constante (environ 2/3 des cas). Il



Le Laser Fraxel® Dual peut se révéler efficace sur les lèvres à condition, sur cette zone difficile en termes d'efficacité, de pratiquer plusieurs séances, ici 5... C'est une bonne alternative aux lasers ablatifs, un peu plus efficaces certes, mais nécessitant plusieurs séances (2 à 3) aux suites marquées parfois refusées par les patientes... Une autre possibilité est de proposer 3 séances de Fraxel® travaillant très profondément malgré des suites simples, et de terminer par une séance de laser CO₂ fractionné très dense (50 %) mais peu profond.

MISE AU POINT

Lasers

est important de souligner ici que le Fraxel® se différencie des autres lasers par le fait qu'il n'entraîne pas d'aggravation réelle du mélasma. Ainsi, chez une patiente ayant un mélasma ancien, résistant à l'ensemble des traitements classiques, un discours clair – à savoir le manque de certitudes quant à l'efficacité mais aussi l'absence de risque d'aggravation – permet parfois d'envisager ce traitement. Dans ce cas, il est fondamental de mettre les mélanocytes au repos avant et après la séance ; le but étant d'arriver à assurer l'élimination de mélanine présente au niveau du derme [24], généralement dans des mélanophages, ce que ne sont pas capables de faire les traitements de type *peeling* ou dermabrasion. On utilisera des paramètres modérés et, entre les séances, dès que la peau a récupéré, une application de topiques non irritants, à visée dépigmentante, sera recommandée.

Même si le Fraxel® reste discuté dans cette indication, certaines patientes, avec un recul de plus de 5 ans, obtiennent de bons résultats, sans récurrence, à partir du moment où elles acceptent l'application tous les soirs d'une crème de nuit contenant un actif bloquant les mélanocytes et, bien sûr, qu'elles évitent autant que possible le soleil.

Conclusion

Les lasers fractionnés ont d'abord été proposés dans le but d'éviter les achromies, effet le plus négatif des lasers ablatifs. Si les premiers résultats avaient "enthousiasmé" de nombreux médecins, certains ont ensuite discuté leur relatif manque d'efficacité sur les rides profondes et sur des héliodermies très marquées. Des lasers fractionnés ablatifs ont été alors proposés, *a priori* plus efficaces, mais au prix de suites plus lourdes et parfois d'effets secondaires marqués (cicatrices, hyperpigmentations marquées et durables, surinfections). Un

POINTS FORTS

- ➔ Deux types de lasers fractionnés sont disponibles : ablatifs et non ablatifs.
- ➔ Le but initial du caractère "fractionné" de ces lasers est d'éviter le risque d'hypochromie.
- ➔ Les non ablatifs type laser Fraxel® induisent des colonnes de nécrose de coagulation.
- ➔ La tolérance des lasers fractionnés non ablatifs, en particulier Fraxel®, est bonne sans aucun risque d'effet secondaire important.
- ➔ Tous les phototypes et toutes les régions, faciales et extrafaciales, peuvent être traités.
- ➔ Le traitement de grandes surfaces est possible.
- ➔ Les suites peuvent être marquées par un érythème et une xérose pendant quelques jours, autorisant le maquillage et la reprise rapide des activités socioprofessionnelles.
- ➔ Les deux types de laser sont souvent synergiques ou complémentaires en fonction des indications et des régions traitées.



Résultat après 4 séances de Fraxel® : amélioration nette de la qualité de peau, des rides peu profondes, et du teint, et resserrement des pores.

débat est alors apparu sur l'intérêt relatif des deux types de lasers.

L'intérêt fondamental des lasers fractionnés non ablatifs, en particulier du Fraxel®, est leur capacité à traiter de grandes surfaces sur le visage et, en dehors de ce dernier, sur toutes les

régions du corps et sur tous les phototypes, leur relative simplicité et leur excellente tolérance.

Pour certains patients, le laser Fraxel® non ablatif sera suffisant pour assurer un bon résultat. Pour d'autres, par exemple au niveau du visage, il permet-

tra d'améliorer l'ensemble des lésions du visage quitte à ce que, dans un deuxième temps, on utilise une technique plus agressive sur des surfaces réduites telles que la lèvre supérieure ou la paupière, en cas de relâchement.

Ainsi, le vrai débat sur les lasers fractionnés devrait être de déterminer la meilleure synergie pour obtenir les meilleurs résultats et la satisfaction de nos patients.

Bibliographie

1. MANSTEIN D, HERRON GS, SINK RK *et al.* Fractional photothermolysis: a new concept for cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med*, 2004;34:426-438.
2. LAUBACH H, CHAN HH, RIUS F *et al.* Effects of skin temperature on lesion size in fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med*, 2007;39:14-18.
3. LAUBACH HJ, TANNOUS Z, ANDERSON RR *et al.* Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med*, 2006;38:142-149.
4. PEUKERT N, BAYER J, BECKE D *et al.* Fractional photothermolysis for the treatment of facial wrinkles – searching for optimal treatment parameters in a randomized study in the split-face design. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012;10:898-904.
5. OH BH, HWANG YJ, LEE YW *et al.* Skin characteristics after fractional photothermolysis. *Ann Dermatol*, 2011;23:448-454.
6. WANNER M, TANZI EL, ALSTER TS. Fractional photothermolysis: treatment of facial and nonfacial cutaneous photodamage with a 1,550-nm erbium-doped fiber laser. *Dermatol Surg*, 2007;33:23-28.
7. ALEXIADIS-ARMENAKAS MR, DOVER JS, ARNDT KA. The spectrum of laser skin-resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:719-737.
8. TIERNEY EP, KOUBA DJ, HANKE CW. Review of fractional photothermolysis: treatment indications and efficacy. *Dermatol Surg*, 2009;35:1445-1461.
9. TANZI EL, WANITPHAKDEEDECHA R, ALSTER TS. Fraxel® laser indications and long-term follow-up. *Aesthet Surg J*, 2008;28:675-678; discussion 679-80.
10. BUIS J, MAZER JM. Fractional photothermolysis by laser Fraxel® as an adjuvant for facial surgical rejuvenation. *Ann Chir Plast Esthet*, 2007;52:222-233.
11. SADICK NS, SMOLLER B. A study examining the safety and efficacy of a fractional laser in the treatment of photodamage on the hands. *J Cosmet Laser Ther*, 2009;11:29-33.
12. PEARCE DJ, WILLIFORD PM. Another approach to actinic keratosis management using nonablative fractional laser. *J Dermatolog Treat*, 2014;25:298.
13. WEISS ET, BRAUER JA, ANOLIK R *et al.* 1927-nm fractional resurfacing of facial actinic keratoses: a promising new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:98-102.
14. KATZ TM, GOLDBERG LH, MARQUEZ D *et al.* Nonablative fractional photothermolysis for facial actinickeratoses: 6-month follow-up with histologic evaluation. *J Am Acad Dermatol*, 2011; 65:349-356.
15. CHAN HH, MANSTEIN D, YU CS *et al.* The prevalence and risk factors of post-inflammatory hyperpigmentation after fractional resurfacing in Asians. *Lasers Surg Med*, 2007;39:381-385.
16. GRABER EM, TANZI EL, ALSTER TS. Side effects and complications of fractional laser photothermolysis: experience with 961 treatments. *Dermatol Surg*, 2008;34:301-305; discussion 305-307.
17. METELITSA AI, ALSTER TS. Fractionated laser skin resurfacing treatment complications: a review. *Dermatol Surg*, 2010;36:299-306.
18. SACHDEVA S, CAROLINA S. Nonablative fractional laser resurfacing in Asian skin: a review. *J Cosmet Dermatol*, 2010;9:307-312.
19. CLARK CM, SILVERBERG JI, ALEXIS AF. A retrospective chart review to assess the safety of nonablative fractional laser resurfacing in Fitzpatrick skin types IV to VI. *J Drugs Dermatol*, 2013;12:428-431.
20. FISHER GH, GERONEMUS RG. Short-term side effects of fractional photothermolysis. *Dermatol Surg*, 2005;31:1245-1249; discussion 1249.
21. VAIYAVATJAMAI P, WATTANAKRAI P. Side effects and complications of fractional 1550-nm erbium fiber laser treatment among Asians. *J Cosmet Dermatol*, 2011;10:313-316.
22. ROKHSAR CK, FITZPATRICK RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study. *Dermatol Surg*, 2005;31:1645-1650.
23. TANNOUS ZS, ASTNER S. Utilizing fractional resurfacing in the treatment of therapy-resistant melasma. *J Cosmet Laser Ther*, 2005;7:39-43.
24. GOLDBERG DJ, BERLIN AL, PHELPS R. Histologic and ultrastructural analysis of melasma after fractional resurfacing. *Lasers Surg Med*, 2008;40:134-138.
25. KATZ TM, GLAICH AS, GOLDBERG LH *et al.* Treatment of melasma using fractional photothermolysis: a report of eight cases with long-term follow-up. *Dermatol Surg*, 2010;36:1273-1280.

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

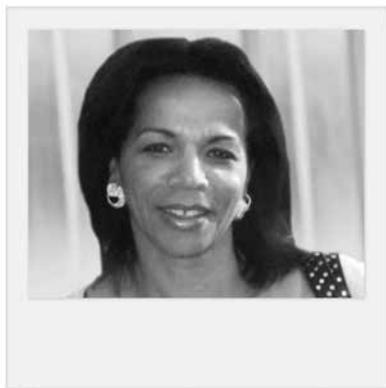
Maladie de Kawasaki :

actualités thérapeutiques

RÉSUMÉ : La maladie de Kawasaki (MK) est une maladie aiguë et rare, mais qui peut léser les vaisseaux coronaires de façon définitive, représentant alors la première cause de cardiopathie acquise à l'âge pédiatrique dans les pays industrialisés. Elle touche avant tout les enfants de moins de 5 ans, beaucoup plus rarement de jeunes adultes avant l'âge de 40 ans.

L'introduction du traitement par immunoglobulines intraveineuses (IgIV) en 1984, associé à l'aspirine, a permis une réduction significative de la fréquence des lésions coronaires à 3-5 % (20-30 % sans traitement), permettant en parallèle d'améliorer notablement le pronostic global de la MK.

Mais, 10-20 % des patients traités par une cure de 2 g/kg IVIg demeurent fébriles ou redeviennent fébriles dans les 48 heures, et sont à haut risque de développer des lésions coronaires. Ce qui nécessite, d'une part, de trouver un traitement alternatif efficace et, d'autre part, d'identifier des marqueurs cliniques et biologiques de résistance aux IgIV qui pourraient permettre soit une intensification d'emblée du traitement par IgIV en les associant par exemple aux corticoïdes, soit le choix d'un autre traitement qui reste à définir.



→ **I. KONÉ-PAUT**

Pédiatrie générale,
Rhumatologie pédiatrique,
CeRéMAI centre de référence des
Maladies auto-inflammatoires,
CHU de Bicêtre,
Université de Paris-Sud, PARIS.

Les IgIV comme traitement de référence de la maladie de Kawasaki aiguë

Le traitement de référence de la maladie de Kawasaki (MK) (**tableau 1**) repose sur l'administration d'une seule perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) (2 g/kg) (niveau d'évidence A), dans les 10 jours après le début de la fièvre, idéalement dans un délai de 7 jours [1, 2]. Pour des enfants non traités après J10 de fièvre, le traitement par IgIV reste indiqué s'ils sont toujours fébriles, s'ils présentent des signes d'inflammation systémique (CRP et/ou VS élevée), ou s'ils présentent des signes de vascularite coronaire (niveau d'évidence C). Si l'association de l'aspirine à doses anti-inflammatoires aux IgIV reste recommandée, son rôle préventif dans le développement des anévrismes coronaires n'a jamais été démontré [3, 4]. Par ailleurs, l'innocuité de l'aspirine à des

doses dépassant 80 mg/kg dans cet orage cytokinique peut exposer à de sérieuses complications comme le syndrome d'activation macrophagique.

Les doses actuelles recommandées sont donc de 30-50 mg/kg/j, à répartir en 3 ou 4 prises, lors de la phase aiguë puis de 3-5 mg/kg/j après la disparition de la fièvre depuis 48 heures et chute de la CRP, pendant au moins 6 semaines. La mise en route de ce traitement dans les délais permet l'obtention d'une apyrexie dans environ 80 % des cas; cependant, 15-20 % des patients restent fébriles au-delà de 48 heures, et nécessitent un retraitement ou un traitement alternatif [5].

Résistance au traitement par IgIV

La définition d'une résistance aux IgIV est la persistance ou la recrudescence de

Fièvre ≥ 5 jours**≥ 4 des 5 signes cliniques principaux**

- Modification des extrémités.
- Exanthème polymorphe.
- Conjonctivite bulbaire bilatérale non exsudative.
- Érythème des lèvres ou de la cavité orale.
- Lymphadénopathies cervicales habituellement unilatérales > 1,5 cm de diamètre.

Si moins de quatre critères cliniques et 5 jours de fièvre, le diagnostic se fait en présence d'anomalies coronaires.

Recommandation importante : en présence de ≥ 4 des critères principaux, le diagnostic de MK peut être porté à J4 de la maladie. Les cliniciens expérimentés ayant traité beaucoup de MK peuvent établir le diagnostic avant J4. Le diagnostic de MK peut être porté avant J5 de fièvre si les autres signes sont présents.

TABLEAU I : Critères de diagnostic de la maladie de Kawasaki (d'après [5]).

la fièvre dans les heures suivant la perfusion d'IgIV. Deux questions importantes émergent de ces éléments. La première est quel traitement appliquer après échec d'une perfusion d'IgIV? La seconde est quel schéma thérapeutique pourrait-on proposer de plus efficace pour augmenter le taux de réponse aux IgIV? Avec intérêt particulier pour l'emploi des corticoïdes.

La résistance au traitement par IgIV pose problème car elle est fortement associée à la présence d'une vascularite et notamment d'une atteinte coronaire. D'autres facteurs prédictifs de non réponse aux IgIV ont été identifiés, et différents scores ont été proposés. Le score de prédiction d'Egami compte pour 1 point, nourrisson de moins de 6 mois, traitement institué avant J4 de fièvre, plaquettes < ou = 30×10^9 (10)/L, CRP ≥ 8 mg dL, et 2 points pour ALAT ≥ 80 IU/L. En utilisant un *cut-off* de 3 ou plus, on peut déterminer le risque de résistance aux IgIV avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 76 % [6]. Le score de Kobayashi compte pour 2 points respectivement: natrémie ≤ 133, traitement ≤ J4 et pour 1 point: nourrisson < 12 mois, CRP ≥ 10 mg/L, ALAT ≥ 100 UI/L, plaquettes ≤ $300\,000 \times 10^9$ /L. Pour un score ≥ 5, la spécificité est de 87 % dans la population

non japonaise et sa sensibilité de 33 % [7]. Ces scores peu sensibles peuvent donc éventuellement ne pas prendre en compte des patients à risque de résistance aux IgIV, et ne doivent pas être pris en compte en exclusivité lors de la décision thérapeutique pour un patient donné.

Reconnaître et intensifier le traitement des patients à "haut risque" de MK sévère

Les dernières recommandations anglaises, éditées après revue de la littérature, considèrent comme facteur de risque de MK sévère: un âge < 1 an, la résistance à une première perfusion d'IgIV (incluant la persistance d'une CRP élevée), des anomalies hépatiques, une hypoalbuminémie et une anémie, la présence d'un syndrome d'activation macrophagique ou d'un choc, la présence d'anévrismes coronaires et/ou périphériques avec inflammation persistante coronaires, un score de Kobayashi ≥ 5 [8].

Dans une étude publiée dans le *Lancet* en 2013 (dans laquelle 125 patients ont été randomisés pour recevoir des IgIV associées à de la prednisolone et 123 pour recevoir des IgIV seules, 4 (3 %) patients ayant reçu des corticoïdes contre

28 patients (23 %) ($p < 0,0001$) ayant reçu des IgIV seules ont fait des anévrismes coronaires. Il est recommandé, en Angleterre, une intensification thérapeutique d'emblée avec les corticoïdes *per os* à 2 mg/kg en décroissance progressive pour arrêter au bout de 3 semaines, ou sous forme de méthylprednisolone IV à 0,8 mg/kg IV pendant 5-7 jours [9].

Quel traitement après échec des IgIV?

Devant une résistance à une première cure d'IgIV, fièvre persistante ou réapparaissant dans les 48 heures, il semble logique de proposer une deuxième perfusion d'IgIV, même si actuellement aucune étude ne permet de conclure que cette attitude est plus efficace (et moins délétère) qu'un autre traitement alternatif. Cette attitude a concerné 23 % des patients traités dans le registre français de la MK: Kawanet (données non publiées).

Quelques études essentiellement ouvertes ont suggéré un effet thérapeutique des anti-TNF, particulièrement l'infliximab, chez des patients en échec du traitement par IgIV. Pour autant, aucune étude n'avait jusqu'ici analysé l'intérêt de l'infliximab en renforcement thérapeutique des IgIV, en première intention.

Une étude contrôlée randomisée, récemment publiée dans le *Lancet* par A.H. Tremoulet *et al.*, a étudié l'effet de l'infliximab (*versus* placebo), administré en première intention avant la première perfusion d'IgIV, chez 196 patients traités dans deux centres aux États-Unis, l'objectif premier ayant été de constater une différence significative en termes de résistance aux IgIV [10]. L'objectif primaire n'a pas été atteint puisqu'aucune différence n'était constaté entre les deux groupes, mais certaines différences ont été constatées sur certains objectifs secondaires dans le groupe prétraité par infliximab: une durée de la fièvre réduite de 1 jour, une diminution plus

REVUES GÉNÉRALES

Dermatopédiatrie

rapide des paramètres inflammatoires biologiques (CRP, VS) à 2 semaines et une amélioration significative de la tolérance aux IgIV. De plus, l'infliximab semblait favoriser une amélioration plus rapide des lésions coronaires initialement, mais sans différence, après le 15^e jour. Un des biais importants dans cette étude était le faible taux de résistance aux IgIV observé dans le groupe placebo (11 %), qui peut être responsable du manque de puissance des résultats n'ayant pas permis de satisfaire l'objectif premier de l'étude.

Des études ultérieures sont donc nécessaires : il faudra améliorer le format, adapté à un événement rare dans une maladie rare et agrémenté d'études permettant d'évaluer indirectement par des marqueurs biologique, un effet précis sur l'inflammation et sur les lésions vasculaires.

Quelle surveillance après une MK ?

Au diagnostic d'une MK, tout patient doit avoir une échographie cardiaque initiale qui sera suivie, dans tous les cas, d'un contrôle à 2 semaines et à 6 semaines d'évolution.

>>> S'il n'y a aucune lésion à 6 semaines, arrêt de l'aspirine à dose anti-agrégante.

>>> Si anévrisme coronaire < 8 mm sans sténose, continuer l'aspirine jusqu'à résolution des anomalies avec surveillance échographique toutes les 6 semaines, surveillance à vie (prévention des facteurs de risque cardiovasculaires, test d'effort, IRM/scanner cardiaque).

>>> Si anévrismes > 8 mm (chez un nourrisson Z score > 7) et/ou sténose, aspirine plus anti-vitamine K à vie, échographie toutes les 6 semaines, indication à une angiographie, surveillance à vie (prévention des facteurs de risque

POINTS FORTS

- ➔ Diagnostiquer tôt la MK reste le meilleur moyen de prévenir les complications cardiaques en initiant un traitement par IgIV avant le 10^e jour de fièvre.
- ➔ Reconnaître les patients les plus sévères et/ou le plus à risque est un point critique pour la décision d'un renforcement thérapeutique initial ou un traitement alternatif qui reste à définir (corticoïdes, biothérapie).

cardiovasculaires, test d'effort, IRM/scanner cardiaque) [8].

Conclusion

Malgré les bénéfices très importants apportés par les IgIV, le traitement de la MK reste très complexe et devra, autant que possible, s'adapter au mieux à la situation de chaque patient après une évaluation soigneuse des formes les plus sévères et les plus à risque de résistance au traitement par IgIV. Le renforcement thérapeutique par les corticoïdes paraît justifié chez les patients les plus sévères. Toutefois, la décision et les modalités d'administration nécessitent d'être discutées avec un centre expert, au vu de leur enjeu critique sur le devenir cardiovasculaire de ces patients. Le traitement de seconde ligne après un premier échec par les IgIV ne peut être standardisé en raison du manque d'études cliniques concluantes. L'avis d'un centre expert pour discussion de chaque situation est vivement recommandé.

Bibliographie

1. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BURNS JC *et al.* The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*, 1986;315:341-347.
2. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, BEISER AS *et al.* A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*, 1991;324:1633-1639.
3. DURONGPISITKUL K, GURURAJ VJ, PARK JM *et al.* The prevention of coronary artery

aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*, 1995;96:1057-1061.

4. TERAI M, SHULMAN ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*, 1997;131:888-893.
5. NEWBURGER JW, TAKAHASHI M, GERBER MA *et al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis and Kawasaki disease, council on cardiovascular disease in the young, American heart association. *Circulation*, 2004;110:2747-2771.
6. EGAMI K, MUTA H, ISHII M *et al.* Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*, 2006;149:237-240.
7. KOBAYASHI T, INOUE Y, TAKEUCHI K *et al.* Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*, 2006;113:2606-2612.
8. ELEFThERIOU D, LEVIN M, SHINGADIA D *et al.* Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Childhood*, 2014, March 4.
9. KOBAYASHI T, SAJI T, OTANI T *et al.* RAISE study group investigators. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2012;379:1613-1620.
10. TREMOULET AH, JAIN S, JAGGI P *et al.* Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, Feb 24.

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

REVUES GÉNÉRALES

Maladies inflammatoires

Actualités des dermatoses neutrophiliques

RÉSUMÉ : Les dermatoses neutrophiliques représentent une série d'affections inflammatoires cutanées assez disparates cliniquement mais qui ont en commun la présence exclusive, ou largement prédominante, de polynucléaires neutrophiles matures (PNN) dans les lésions histologiques. Elles font désormais partie d'un concept nosologique plus large de maladie(s) neutrophilique(s) qui intègre des lésions cutanées de tous types et des localisations viscérales, à rapprocher des maladies inflammatoires systémiques d'origine auto-immune ou auto-inflammatoires.

En dehors des cinq dermatoses neutrophiliques classiques dont les formes atypiques et frontières se multiplient, un certain nombre d'entités "nouvelles" ont été décrites au cours des dernières années, souvent assez disparates et d'autonomie parfois douteuse. La notion d'associations morbides, notamment avec des hémopathies et diverses maladies inflammatoires, reste un point majeur et doit conduire à une grande vigilance clinique doublée de la pratique d'explorations systématiques éventuellement répétées.

Les possibilités thérapeutiques se multiplient en dehors ou en complément de la classique corticothérapie générale, mais il n'existe pour l'instant pas de recommandations précises.



→ O. DEREURE
Service de Dermatologie,
CHRU de MONTPELLIER.

On désigne sous le terme de dermatoses neutrophiliques (DN) une série d'affections inflammatoires cutanées parfois assez disparates cliniquement mais qui ont en commun la présence exclusive ou largement prédominante de polynucléaires neutrophiles matures (PNN) dans les lésions histologiques. Ces affections ont également en commun un certain nombre d'associations morbides sous-jacentes, de nature notamment néoplasique, qui peuvent être révélées par la survenue de la DN et dont les événements évolutifs peuvent également être associés à une DN sans qu'on puisse toutefois parler de syndromes paranéoplasiques au sens habituel du terme. Ces associations font en fait tout l'intérêt de ces lésions cutanées et doivent être recherchées systématiquement. Un certain nombre d'entités de description récente sont venues enrichir le spectre

initial des 4 ou 5 DN "classiques" tandis que le concept même de DN, par définition en principe limité aux lésions cutanéomuqueuses, a été étendu à des localisations extracutanées sous la forme d'une "maladie neutrophilique" au spectre lésionnel beaucoup plus large.

Concept élargi de dermatoses neutrophiliques : vers la maladie neutrophilique

Le spectre cutané des DN regroupe classiquement le *pyoderma gangrenosum* (PG), le syndrome de Sweet (SS), la dermatose pustuleuse sous-cornée et l'*erythema elevatum diutinum*, auquel l'on peut éventuellement adjoindre l'hydradénite neutrophilique eccrine. Plus récemment ont été décrites de nombreuses nouvelles formes cliniques souvent disparates, et le regroupement

REVUES GÉNÉRALES

Maladies inflammatoires

de ces différentes entités cliniquement souvent assez différentes est justifié par l'existence de formes de chevauchements, par des associations morbides similaires, par l'association simultanée ou séquentielle de divers sous-types cliniques de DN ou d'affection apparentées (par exemple association *pyoderma gangrenosum*-hidrosadénite suppurée) chez un même patient, par l'existence de localisations extracutanées communes liées à l'accumulation de PNN matures dans divers organes et, enfin, évidemment par des aspects histologiques très comparables centrés sur un infiltrat à PNN.

Les localisations extracutanées sont de description plus récentes (surtout par des auteurs français), touchent potentiellement tous les organes **sous forme d'infiltrats viscéraux aseptiques à PNN matures, isolés** ou associés aux localisations cutanées de façon simultanée ou séquentielle et ont amené à la création du concept élargi de **maladie neutrophilique plurifocale** dont les lésions cutanées ne seraient finalement que les éléments les plus visibles. Ces lésions sont souvent symptomatiques, bruyantes, parfois pseudo-chirurgicales, à type d'abcès des organes pleins ou d'infiltrations pariétales plurifocales du tube digestif et sont sensibles à la corticothérapie générale. Elles surviennent dans toutes les formes de DN, mais surtout dans le syndrome de Sweet. Elles atteignent le poumon surtout, mais également les articulations, les os, les muscles, l'œil, le système nerveux central, la rate, les reins, le foie, la paroi intestinale, les ganglions lymphatiques et enfin le système cardiovasculaire. Ces atteintes viscérales sont contemporaines, successives ou précoces par rapport aux lésions cutanées, mais existent parfois de façon isolée, notamment en ce qui concerne les abcès aseptiques sous-cutanés rencontrés dans les maladies inflammatoires du tube digestif. Les associations morbides seraient plus fréquentes, surtout

en ce qui concerne les hémopathies, et ces atteintes viscérales seraient plutôt de mauvais pronostic pour cette raison, en dehors des dégâts tissulaires qu'elles peuvent entraîner par elles-mêmes. Ce pronostic plus réservé est par exemple illustré par le décès d'environ 25 % des patients avec localisations pulmonaires malgré la bonne corticosensibilité de ces lésions.

On peut donc parler actuellement d'un **spectre de dermatoses ou plutôt de maladie(s) neutrophilique(s) avec plusieurs axes, cutané et extracutané**, notion tout particulièrement mise en lumière par des auteurs français, D. Wallach et D. Vignon-Pennamen [1]. Par ailleurs, se dessine de plus en plus un **rapprochement nosologique entre les maladies neutrophiliques et maladies inflammatoires systémiques d'origine auto-immune ou auto-inflammatoires**, marqué notamment par des chevauchements anatomocliniques importants et de fortes communautés physiopathologiques.

“Grandes” dermatoses neutrophiliques

1. *Pyoderma gangrenosum* (PG)

Cette maladie rare est classée en quatre grands sous-types : ulcéreux, bulleux, pustuleux et superficiel, chacun étant volontiers associé à des affections sous-jacentes différentes [2-4].

>>> Le PG **ulcéreux** est la forme la plus caractéristique tant sur le plan clinique qu'histologique et s'associe classiquement à des hémopathies, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et des affections auto-immunes dominées par la polyarthrite rhumatoïde (**fig. 1**).

>>> Le PG **pustuleux** correspond souvent à une forme débutante ou avortée de PG ulcéreux et réalise des pustules

stériles inflammatoires multiples, souvent diffuses, évoluant vers la régression ou vers l'ulcération et serait plutôt associé aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin évolutives.

>>> Le PG **bulleux** ou PG atypique (forme frontière avec des SS bulleux) réalise une ulcération plus superficielle bordée en périphérie de bulles, s'associe fortement avec des hémopathies et des cancers “solides” et représenterait un facteur de mauvais pronostic de l'affection causale.

>>> Enfin, le PG **superficiel** végétant ou **granulomateux** se présente comme une ulcération superficielle verruqueuse non purulente et parfois végétante d'évolution lente et chronique et n'est en principe pas associé à une affection sous-jacente particulière (**fig. 2**).

Des **formes topographiques particulières** ont été décrites : péristomales surtout dans un contexte de maladies inflammatoires digestives après colo/iléostomie, génitales, post-chirurgicales,



FIG. 1: *Pyoderma gangrenosum* ulcéré dans un contexte de syndrome myélodysplasique.



FIG. 2: *Pyoderma gangrenosum* superficiel multiples.

ainsi que des formes dites malignes ou agressives de la tête et du cou, ou des atteintes nasales avec perforation du septum devant faire éliminer une maladie de Wegener.

2. Syndrome de Sweet (SS)

Le SS ou dermatose fébrile aiguë à neutrophiles associe des prodromes oculaires ou ORL (conjonctivite, rhinopharyngite) et des lésions en plaques surélevées, inflammatoires, à surface souvent mamelonnée (lésions “montagneuses”) à bords bien définis, de couleur rouge vif à bleu violacé, sensibles voire douloureuses, atteignant surtout les extrémités et évoluant dans un contexte fébrile parfois important. Les plaques ont parfois une extension centrifuge avec guérison centrale, prenant alors un aspect annulaire. Il peut s’y associer des arthralgies migratrices ou des myalgies, des céphalées ou des lésions muqueuses aphtoïdes. Une neutrocytose est fréquente, souvent supérieure à $10\,000/\text{mm}^3$, mais un chiffre normal voire bas doit en revanche faire systématiquement évoquer la possibilité d’une hémopathie maligne. La biopsie cutanée montre un infiltrat plus ou moins dense fait de PNN matures dans le derme superficiel et moyen, en principe sans vasculite “vraie”.

Diverses formes atypiques ont été rapportées [5, 6], surtout bulleuses (fig. 3), particulièrement associées aux hémopathies et qui répondent souvent aux critères de SS “malins” (absence de symptomatologie ORL initiale, atteintes muqueuses, localisation aux points de ponction veineuse, anémie initiale, leucopénie, thrombopénie ou thrombocytose), à type de xanthomes éruptifs, d’érythème polymorphe, de pustulose palmoplantaire, photo-induits, avec atteinte dominante de la face à type de rosacée “fulminante”, pseudo-infectieux avec un tableau évocateur d’érysipèle ou de zona ou même de cellulite notamment périorbitaire



FIG. 3 : Syndrome de Sweet bulleux.

bilatérale, à type de panniculite neutrophilique pouvant alors s’étendre aux fascia voire aux muscles, pseudo-maladie périodique (mais une communauté physiopathologique entre ces deux entités est possible voire des cas “frontières”), formes agressives nécrosantes [7]...

3. Pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et pustulose intraépidermique à IgA

La pustulose sous-cornée (PSC), affection chronique atteignant surtout les femmes de plus de 40 ans, réalise des vésiculopustules de taille variable souvent flaccides, avec une accumulation du contenu puriforme dans la région déclive de la pustule (hypopion) qui siège sur une base inflammatoire. Les lésions atteignent le tronc et les grands plis sous forme d’éléments arciformes circonscrits à bordure active, en fait peu symptomatiques (prurit, brûlures). Il n’y a en général aucun signe d’accompagnement, et l’état général est conservé. L’histologie est typique avec une pustule uniloculaire en situation sous-cornée stricte, une acantholyse modérée et un infiltrat dermique

à PNN dans certains cas. L’IFD est en principe négative sinon le cadre nosologique est un peu différent et prend le nom de pustulose intraépidermique à IgA ou de pemphigus à IgA, ou encore de dermatose neutrophilique intraépidermique à IgA. Il n’y a pas d’anomalie biologique notable ni association étiologique particulière, sauf des gammopathies bénignes ou malignes à IgA. L’évolution est chronique et se fait par poussées.

La pustulose intraépidermique à IgA (pemphigus à IgA ou dermatose neutrophilique intraépidermique à IgA) est une entité probablement hétérogène cliniquement et histologiquement proche de la PSC avec une pustule parfois plus profonde. L’IFD est par définition positive avec un dépôt d’IgA en mailles de filet de type pemphigus dans la partie superficielle de l’épiderme, soit plus rarement en bande sous-cornée ou encore sur toute la hauteur de l’épiderme (avec dans ce cas souvent une pustule plus profonde). Les antigènes cibles apparaissent difficile à identifier avec certitude même par immunotransfert, et sont sans doute hétérogènes : antigène inconnu de 120 kd, desmocollines 1 (forme superficielle de type PSC), 2 et 3 (forme profonde), desmogléine 1 (cible du pemphigus superficiel) et 3 (cible du pemphigus vulgaire). L’évolution est, là aussi, chronique par poussées et les associations pathologiques sont dominées par les gammopathies à IgA bénignes ou malignes présentes dans 50 % des cas.

4. Erythema elevatum diutinum (EED)

L’EED est en réalité une vasculite leucocytoclasique dont quelques particularités cliniques et histologiques autorisent l’individualisation. Il atteint le plus souvent l’adulte entre 20 et 60 ans et se présente sous forme de lésions inflammatoires papulonodulaires en général multiples, situées en priorité sur les faces d’extension des articu-

REVUES GÉNÉRALES

Maladies inflammatoires



FIG. 4 : *Erythema elevatum diutinum* accompagnant une AREB.

lations, notamment le dos des mains mais aussi les fesses prenant souvent une coloration violacée (**fig. 4**). Les lésions évoluent par poussées puis vers la chronicité avec persistance des éléments initiaux qui deviennent durs, fibreux, prenant parfois une coloration jaunâtre. Histologiquement, les lésions récentes montrent des aspects typiques de vasculite leucocytoclasique avec toutefois une présence assez inhabituelle de polynucléaires éosinophiles, puis évoluent vers la fibrose avec accumulation de cholestérol.

5. Hidradénite neutrophilique eccrine (HNE)

Cette affection bénigne autorésolutive est caractérisée par une infiltration sudorale neutrophilique avec nécrose épithéliale sudorale, et apparaît en général dans un contexte de traitement cytotatique d'une affection maligne surtout hématologique (cytarabine et daunorubicine en premier lieu mais aussi décitabine, G-CSF, cétuximab, etc.), souvent en situation d'aplasie médullaire sévère paradoxale. Cliniquement, il s'agit d'une éruption fébrile faite de plaques ou de papules

infiltrées multiples parfois annulaires, sensibles ou douloureuses à la palpation et situées sur les extrémités, le tronc, le cou, la face et notamment la région périorbitaire (aspect inflammatoire marqué), les oreilles et les paumes, d'évolution rapidement favorable mais pouvant récidiver. Il n'y a pas d'autre manifestation extracutanée décrite. D'autres HNE – exceptionnelles – sont d'origine infectieuse, locale ou "métastatique" (endocardite streptococcique) et surviennent essentiellement chez les immunodéprimés. Parfois, aucune cause n'est retrouvée, surtout chez l'enfant et l'adulte jeune où les lésions peuvent être localisées ou diffuses.

L'aspect histologique est caractéristique avec un infiltrat périsudoral eccrine riche en polynucléaires, associé à une nécrose plus ou moins importante de la partie sécrétrice et du canal excréteur.

Les "nouvelles" dermatoses neutrophiliques

Un certain nombre d'affections souvent cliniquement très disparates et d'autonomie discutée (et discutable) ont été décrites plus ou moins récemment, également caractérisées par un infiltrat aseptique majoritairement constitué de PNN.

>>> **HNE plantaire et plus rarement palmaire récidivante**, affection bénigne d'étiologie mal connue (infectieuse et notamment à pyocyanique sous la forme du "hot foot syndrome" des piscines et des bains à remous? Traumatismes? Forme particulière d'érythème noueux?) qui touche l'enfant et l'adulte jeune, qui réalise un aspect d'érythème noueux plantaire avec nodules ou plaques douloureuses érythémato-violacées, parfois d'allure urticarienne, survenant surtout en été ou à l'automne, régressant spontanément mais pouvant récidiver (**fig. 5**); la nécrose sudorale y est moins marquée que dans l'HNE chimio-induite.



FIG. 5 : Hidradénite neutrophilique eccrine des paumes.

>>> **Vascularite pustuleuse ou DN du dos des mains** [8], caractérisée par la présence de plaques douloureuses érythémateuses, pustuleuses, bulleuses, hémorragiques puis ulcérées du dos des mains et plus rarement des avant-bras, survenant dans un contexte fébrile (**fig. 6A et B**). Elle est parfois récidivante, chronique, évoluant sur des années et peut en imposer pour des lésions infectieuses, voire malignes. L'examen histologique retrouve une infiltration neutrophilique avec leucocytoclasie et, de façon plus inconstante, une vasculite. On peut considérer qu'il s'agit en fait d'une DN proche du SS ou d'un PG



FIG. 6A ET 6B : Dermatose neutrophilique du dos des mains.

atypique, parfois bulleux, d'autant plus que les associations morbides sont similaires et doivent être recherchées de principe comme dans toute DN. La corticothérapie, la dapsonne, les AINS (indométhacine) et la colchicine sont efficaces.

>>> **Ulcération cornéenne périphérique** (UCP), qui réalise des ulcérations circonscrites marginales responsables d'irritation, de douleurs et de baisse de l'acuité visuelle voire de cécité et qui correspond à un processus destructeur de la cornée périphérique, pouvant compliquer certaines maladies systémiques auto-immunes ou non (PR surtout mais aussi colite ulcéreuse, maladie de Wegener, polycondrite chronique atrophiante, lupus) ou des vascularites telles la PAN, ou accompagner des DN telles EED ou PG.

>>> **Abcès sous-cutanés aseptiques** pouvant évoluer vers la fistulisation, associés à un contexte fébrile avec arthralgies et polynucléose, voire à des pustules ou des atteintes extracutanées muqueuses ou viscérales. Ces abcès se rencontrent essentiellement au cours des maladies inflammatoires digestives (colite ulcéreuse, Crohn), des spondylarthropathies et des hémopathies [9].

>>> **Éruption papulopustuleuse des maladies inflammatoires digestives**, notamment au cours d'une RCUH évolutive sous forme de papulopustules inflammatoires avec douleur exquise à la pression, siégeant sur les membres, le tronc, les grands plis et parfois le cuir chevelu et connue sous le terme de syndrome arthrocutané. L'infiltrat à PNN est parfois folliculaire, et il n'y a pas de vasculite.

>>> **PAPA syndrome** (*pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*) nosologiquement très proche des syndromes auto-inflammatoires liés à une hyperproduction d'interleukine-1 β et qui associe polyarthrite destructrice et ankylosante à PNN, PG, acné nodulokystique sévère, acné des plis,

abcès aux sites de ponction (pathergie) et myélosuppression aux sulfamides. Cette affection autosomique dominante à pénétrance variable est liée à des mutations du gène CD2BP1/PSTPIP1 qui code pour une protéine impliquée dans l'activation des PNN [10]. Le syndrome PASH (*pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis*) en est proche mais sans composante articulaire et de substratum génétique inconnu [11]. Enfin, plus récemment a été décrit le syndrome PAPASH (*pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, suppurative hidradenitis*) [12].

>>> **Pyodermite-pyostomatite végétante**, affection rare mais hautement spécifique des maladies inflammatoires digestives (RCUH ++). Elle atteint la muqueuse buccale et réalise un aspect de miliaire pustuleuse qui donne par coalescence l'apparence de "traces d'escargots" disposées sur les gencives, la face interne des joues, les lèvres et le palais. L'atteinte de la muqueuse génitale est possible. Une atteinte cutanée est notée dans la moitié des cas, réalisant un aspect de pyodermite végétante notamment des plis axillaires, inguinaux et du cuir chevelu (**fig. 7**). Histologiquement, on retrouve un infiltrat épithélial à PNN avec formation d'abcès.

>>> **Dermatose neutrophilique rhumatoïde**, considérée comme une DN survenant au cours de la PR sous forme de papules, plaques ou nodules, volontiers érodés, associés à des éléments plus rares de type urticaire ou vésicules. L'évolution est indépendante de celle de la PR qui est le plus souvent sévère avec



FIG. 7 : Pyodermite végétante cutanée isolée.

des titres élevés de facteur rhumatoïde. Son individualité est en fait discutée.

>>> **Dermatose neutrophilique non bulleuse du lupus érythémateux**, qui réalise des lésions papuleuses ou en plaques parfois annulaires ressemblant à un *erythema gyratum repens*, souvent prurigineuses et diffuses, correspondant histologiquement à un infiltrat neutrophilique dermique interstitiel et périvasculaire avec leucocytoclasie mais sans vasculite "vraie" [13]. Des signes systémiques sont souvent présents. Cette entité est en fait proche de la pustulose aseptique des grands plis antérieurement rapportée dans le lupus mais également des lésions cutanées figurées des lupus néonataux.

>>> **Érythème neutrophilique figuré des nourrissons**, le plus souvent isolé et plutôt considéré comme une forme particulière de l'érythème annulaire infantile; quelques cas similaires ont également été rapportés chez l'adulte et peuvent alors évoluer de façon chronique et récidivante.

>>> **Folliculite neutrophilique aseptique** isolée ou associée à une autre DN, notamment du tronc, en particulier dans les DN induites par les facteurs de croissance hématopoïétiques, proche du syndrome arthrocutané des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif (**fig. 8**).



FIG. 8 : Pustulose folliculaire (folliculite) aseptique.

REVUES GÉNÉRALES

Maladies inflammatoires

POINTS FORTS

- ⇒ Les dermatoses neutrophiliques font désormais partie d'un concept nosologique plus large de maladie(s) neutrophilique(s) qui intègre(nt) des lésions cutanées cliniquement diverses et des localisations viscérales bruyantes, parfois menaçantes.
- ⇒ De nouveaux tableaux anatomo-cliniques, souvent assez disparates, ont été décrits au cours des dernières années et rapprochent encore davantage les maladies neutrophiliques des maladies inflammatoires systémiques d'origine auto-immune ou auto-inflammatoire.
- ⇒ La notion d'associations morbides notamment avec des hémopathies reste très importante, et doit conduire à une vigilance clinique importante et prolongée et à la pratique d'explorations systématiques éventuellement répétées.
- ⇒ L'arsenal thérapeutique se renforce sans cesse et fait appel à des immunosuppresseurs, des agents anti-IL1, des biothérapies et divers anti-inflammatoires en dehors de la dapsone et de la corticothérapie systémique. Toutefois, il n'existe pas de recommandations actuellement.

>>> **Pustulose aseptique des grands plis** associée aux situations d'auto-immunité et notamment décrite dans le lupus érythémateux ; elle concerne les plis inguinaux, axillaire, l'ombilic mais aussi les régions péri-orificielles, et se caractérise histologiquement par une pustulose intraépidermique parfois spongiforme différente de la pustulose sous-cornée.

>>> **Dermatose neutrophilique urticarienne ou urticaire neutrophilique** faite de papules d'allure urticarienne mais souvent peu ou pas prurigineuses parfois associées à des épisodes fébriles ; la richesse en PNN dans le tissu interstitiel et notamment en situation périvasculaire, avec des phénomènes intenses de leucocytoclasie mais sans vasculite vraie, fait l'individualité de ces lésions qui sont souvent associées à une maladie inflammatoire générale telle un lupus érythémateux, une maladie de Still ou encore un syndrome de Schnitzler, voire à des syndromes auto-inflammatoires en particulier de type CAPS ; la distinction avec un SS est parfois délicate.

>>> **Syndrome de Sweet lymphocytaire "chronique"** où des lésions cutanées récidivantes proches du SS (assez souvent associées à des épisodes également récidivants de polychondrite) peuvent évoluer sur plusieurs années, avec présence initiale d'un infiltrat lymphocytaire peu spécifique dans le derme superficiel avant de voir apparaître un infiltrat à PNN plus typique. Ces formes particulières seraient particulièrement associées aux syndromes myélodysplasiques, et on peut d'ailleurs observer dans certains cas la présence précoce de cellules myéloïdes atypiques dans l'infiltrat cutané, témoin d'une dysgranulopoïèse cutanée qui doit faire rechercher aussi précocement que possible l'existence du syndrome myélodysplasique.

>>> **Syndrome dermatose neutrophilique chronique atypique associée à une lipodystrophie et à des accès fébriles récurrents** (syndrome CANDLE), atteignant surtout les enfants, constitué de lésions cutanées inflammatoires annulaires et violacées (où l'histologie retrouve des cellules

mononucléées atypiques d'origine myéloïde et des PNN matures) associées à un œdème violacé persistant des paupières, une hépatomégalie, d'autres manifestations inflammatoires multi-organiques, survenant notamment lors d'accès fébriles ainsi qu'à un retard staturo-pondéral et à une lipodystrophie diffuse assez particulière. Il existe souvent une anémie et des anomalies hépatiques biologiques. Ce syndrome, lié à une mutation inactivatrice d'un élément du protéasome, pourrait représenter une nouvelle affection auto-inflammatoire génétique [14].

>>> **Panniculites et fasciites à PNN** souvent associées à un syndrome de Sweet.

[Associations morbides

Ces associations représentent bien évidemment un point essentiel, et sont en constant développement. Elles sont variables en fonction de la DN en cause, voire de son sous-type clinique, et sous-entendent la nécessité d'un bilan initial assez complet et d'un suivi clinique et biologique.

Les **hémopathies**, notamment myéloïdes aiguës, représentent toujours l'association la plus préoccupante présente dans 10 à 20 % des cas, surtout dans les syndromes de Sweet, avec parfois un rôle aggravant des facteurs de croissance hématopoïétiques. La DN précède, accompagne ou suit la découverte de l'hémopathie et peut être parallèle aux épisodes évolutifs, et il faudra y penser surtout en cas de présentation atypique, bulleuse ou pustuleuse, voire ulcérée, d'atteinte de l'hypoderme, de lésions muqueuses, de rechutes ou de particularités de la NFS (anémie, absence de neutrocytose (voire neutropénie), anomalies du chiffre de plaquettes, etc.). Cette association conduit à la recherche systématique et répétée d'une hémopathie devant toute DN et surtout en cas de syndrome de Sweet.

Les **autres associations** concernent principalement les **tumeurs solides**, les **infections** de tous types, les **connectivites** ou **maladies auto-immunes**, les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** et d'**autres affections** très hétéroclites, en général limitées à un ou deux cas. Il existe également des cas associés à des gestes chirurgicaux, parfois dans un contexte familial, notamment pour les *pyoderma gangrenosum* post-chirurgicaux (en particulier après chirurgie mammaire) et survenant sur zone irradiée. L'association à une **prise médicamenteuse** pose un problème particulier et concerne essentiellement le syndrome de Sweet, en particulier avec les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF essentiellement), l'acide tout transrétinoïque (ATRA), l'isotrétinoïne, certains antibiotiques et anti-inflammatoires, antiviraux (HAART), l'hydroxychloroquine, les vaccins, des cytostatiques (azathioprine, légalidomide) et, plus récemment, les produits de contraste radiologique, certains stupéfiants (cocaïne), le bortézomib, les biothérapies du psoriasis et les inhibiteurs de tyrosine kinase utilisés en cancérologie (sunitinib, sorafénib, imatinib mesylate, dasatinib). L'**hidradénite neutrophilique** eccrine est très particulière dans ce cadre puisqu'elle est presque toujours associée à l'utilisation de cytostatiques, notamment adriamycine et aracytine, dans un contexte d'hémopathie myéloïde surtout aiguë.

En raison de la fréquence de ces associations morbides, il est de règle de proposer un **bilan minimal** devant une DN, qui doit bien sûr comprendre un examen clinique complet, voire répété, et quelques examens paracliniques de principe (NFS, VS, CRP, électrophorèse des protéines, voire immunoelectrophorèse, dosage des LDH et de la bêta-microglobuline, du facteur rhumatoïde, radio de thorax, échographie abdominale notamment de la dernière anse grêle, recherche de foyer infectieux ORL et dentaire en cas de syndrome de Sweet).

Les autres explorations, en particulier hématologiques, seront orientées en fonction des résultats de ce bilan de base qu'il faudra savoir **répéter** de façon régulière pendant un certain temps si le doute persiste, voire peut-être à titre systématique, notamment dans le SS et le PG.

Traitement

En dehors du traitement étiologique qui ne doit pas être négligé, les corticoïdes oraux demeurent le traitement de référence dans le PG et le SS à la posologie de 1-1,5 mg/kg/j *per os*, parfois sous forme de bolus intraveineux initiaux; mais des traitements alternatifs peuvent être utilisés, soit en première intention, soit en cas de corticorésistance ou de corticodépendance, avec des indications variables en fonction de la forme anatomoclinique: anti-inflammatoires (indométhacine, colchicine...), clofazimine, immunosuppresseurs ou cytostatiques (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil, azathioprine, chlorambucil, isotrétinoïne, thalidomide, agents anti-IL1 β (anakinra et canakinumab), immunoglobulines IV, anti-TNF α (infiximab surtout), notamment en cas d'association avec une maladie inflammatoire du tube digestif mais aussi dans les PG "tout-venant", ustekinumab... Des traitements locaux ont également été proposés tels les dermocorticoïdes, le tacrolimus à 0,1 %, l'imiquimod ou le chromoglycate de sodium. Toutefois, il n'existe pas actuellement de recommandation concernant le traitement de ces affections.

EED et PSC répondent en priorité à la dapsone (50 à 100 mg/j chez l'adulte), mais d'autres traitements ont également été proposés: sulfapyridine, colchicine, photothérapie PUVA ou UVB (à spectre étroit essentiellement), acitrétine, corticoïdes locaux ou systémiques, méthotrexate, plasmaphèreses, infiximab...

Bibliographie

1. WALLACH D *et al.* From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:1066-1071.
2. MILLER J *et al.* Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:646-654.
3. BINUS AM *et al.* Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*, 2011;165:1244-1250.
4. AHRONOWITZ I *et al.* Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol*, 2012;13:191-211.
5. MASMOUDI A *et al.* Syndrome de Sweet : étude rétrospective de 54 cas. *Presse Med*, 2007;36:419-424.
6. NEOH CY *et al.* Sweet's syndrome: a spectrum of unusual clinical presentations and associations. *Br J Dermatol*, 2007;156:480-485.
9. KROSHINSKY D *et al.* Necrotizing Sweet syndrome: a new variant of neutrophilic dermatosis mimicking necrotizing fasciitis. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:945-954.
10. WEENIG RH *et al.* Neutrophilic dermatosis of the hands: four new cases and review of the literature. *Int J Dermatol*, 2004;43:95-102.
11. ANDRÉ M *et al.* Dermatoses neutrophiliques et abcès aseptiques : deux expressions cliniques d'une même entité. *Rev Méd Interne*, 2005;26:5-7.
12. SHOHAM NG *et al.* Pysin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003;100:13501-13506.
13. BRAUN-FALCO M *et al.* Pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis (PASH)—a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:409-415. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.025. Epub 2011 Jul 13.
14. MARZANO AV *et al.* Pyogenic Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne, and Hidradenitis Suppurativa (PAPASH): A New Autoinflammatory Syndrome Associated With a Novel Mutation of the PSTPIP1 Gene. *JAMA Dermatol*, 2013;149:762-764.
15. PAVLIDAKY P *et al.* Neutrophilic dermatosis revisited: an initial presentation of lupus? *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:e29-e35.
16. LIU Y, RAMOT Y *et al.* Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum*, 2012;64:895-907.

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

Pourquoi la prévalence des allergies alimentaires a-t-elle augmenté chez l'enfant et comment prévenir cette évolution ?

RÉSUMÉ : Les facteurs de risque de l'allergie alimentaire (AA) sont complexes. L'exposition aux allergènes alimentaires présents dans l'environnement domestique serait plus importante que l'exposition orale. Une exposition à des doses fortes par voie orale entraînerait une tolérance, et une exposition à des doses faibles par voie transcutanée entraînerait une réponse Th₂, la production d'IgE et une AA.

Parmi les mesures de prévention chez le nourrisson à risque allergique figurent : une alimentation normale avec diversification au cours des 6 premiers mois ; le traitement actif et précoce de la dermatite atopique qui expose au développement des AA ; la réduction de la concentration des allergènes alimentaires si elle est possible.



→ G. DUTAU
Allergologue, Pneumologue, Pédiatre.
TOULOUSE.

L'augmentation de la prévalence des allergies alimentaires (AA) s'inscrit dans le cadre de l'épidémie d'allergies qui a touché tous les symptômes d'atopie (asthme, rhinites allergiques, eczéma atopique). En date du 22 juillet 2014, une requête sur Google concernant l'item *Food Allergy* fournissait 20 695 articles indexés au *Medline* dans *PubMed*. Le nombre annuel des articles publiés, 85 en 1969, a augmenté à partir des années 1982 (163) et 1983 (249) et surtout en 1996 (449). En 2005, leur nombre était d'environ 767, avec une progression importante (993 en 2010 et 1228 en 2013) pour totaliser plus de 20 000 en juillet 2014.

lence des AA est de 3,2 % chez l'adulte et de 4,7 % chez l'enfant dans la population générale, mais les variations sont importantes selon les pays, les protocoles, l'âge et les aliments.

>>> Dans une étude transversale par questionnaire qui portait sur 3 500 enfants âgés de 2 à 14 ans, 182 (5,2 %) avaient une véritable AA. Les pourcentages en fonction de l'âge étaient les suivants : 4 % (de 2 à 5 ans), 6,8 % (de 6 à 10 ans) et 3,4 % (de 11 à 14 ans) [13]. Les principaux aliments en cause étaient le lait de vache (11,9 %), l'œuf de poule (9,4 %), le kiwi (9 %), l'arachide (8,2 %), le poisson (7,8 %), les fruits à coque autres que l'arachide (7,8 %) et les crevettes (5,3 %) [3].

L'augmentation de prévalence des allergies alimentaires est une réalité dans tous les pays

• Depuis plus de 10 ans, l'épidémiologie générale nous apprend que la préva-

>>> Une méta-analyse récente a précisé la prévalence cumulée des AA communes (lait de vache, œuf de poule, blé, soja, arachide, noix d'arbres, poisson, fruits de mer) en se basant sur 42 études publiées entre le 1^{er} janvier 2000 et le 30 septembre 2010 [4]. Bien que les

études soient hétérogènes et que le diagnostic d'AA soit rapporté par les parents ou les patients, la prévalence cumulée des AA aux aliments étudiés était, tous âges confondus (moins de 1 an à plus de 18 ans) de 6 % (lait de vache), 2,5 % (œuf), 3,6 % (blé), 0,4 % (soja), 1,3 % (arachide), 2,2 % (noix d'arbres) et 1,3 % (poisson et fruits de mer) [4]. Comme il fallait s'y attendre, la prévalence des AA confirmées par un test de provocation oral (TPO) était bien inférieure aux chiffres ci-dessus pour ces divers aliments : 0,6 % (lait de vache), 0,2 % (œuf), 0,1 % (blé), 0,3 % (soja), 0,2 % (arachide), 0,5 % (noix d'arbres), et 0,1 % (poisson et fruits de mer) [4]. Globalement, la prévalence était donc 15 fois moindre en se basant sur les TPO (étalon-or du diagnostic) que sur les déclarations des patients.

>>> Une partie de ces différences s'expliquerait par l'existence d'AA non IgE-dépendantes [4]. Parmi eux, figure le syndrome d'entéocolite induite par les protéines alimentaires (SEIPA) – en littérature anglo-saxonne le FPIES (*food protein-induced enterocolitis syndrome*) – dont la prévalence serait de 1 pour 10 000 enfants en Australie chez les enfants de moins de 2 ans [5].

● **Cette augmentation de prévalence touche toutes les formes cliniques d'AA de l'anaphylaxie alimentaire au syndrome d'allergie orale (SAO).**

>>> Pendant 5 ans, entre 2006 et 2011, Nocerino *et al.* [6] ont répertorié 3 121 admissions pour anaphylaxie alimentaire (57,7 % de sujets de sexe masculin) âgés en moyenne de 14,28 ans (0-92 ans) dont 2 252 admissions chez les moins de 14 ans. Le nombre des admissions a augmenté pendant cette période, 270 (en 2006) et 479 (en 2011), soit une augmentation de +77,4 %. On dénombrait 14 décès, tous chez les sujets âgés de plus de 14 ans [6].

>>> Pour Simons *et al.* [7] l'examen des prescriptions d'adrénaline auto-injec-

table (EpiPen, Ana-Kit), en se référant aux bases de données pharmaceutiques, dans la population hospitalisée ou non, représente une nouvelle approche pour apprécier l'épidémiologie de l'anaphylaxie. En 5 ans, parmi les 1,15 millions d'habitants de la province de Manitoba 0,95 % ont utilisé de l'adrénaline injectable : 1,44 % chez les individus de moins de 17 ans ; 0,9 % chez les 17-64 ans ; 0,32 % chez les plus de 65 ans. Le pourcentage d'utilisation le plus important a été observé chez les garçons de 12 à 17 ans [7]. Le nombre de ces prescriptions a suivi l'évolution de la prévalence de l'anaphylaxie.

>>> Chez les enfants âgés de 4 à 17 ans, selon Brown et Katelaris [8], la prévalence du SAO (14,7 %) et celle des syndromes d'allergie pollens-aliments (12,1 %) sont plus importantes chez l'enfant que les descriptions précédentes ne le laissaient supposer. L'existence de symptômes d'atopie augmente encore la prévalence : 6,25 % chez ceux qui avaient une rhinite allergique (RA) et 12,1 % chez ceux atteints de RA avec sensibilisation pollinique [8].

La prévalence des AA, toutes causes confondues, est en augmentation depuis plus de 30 ans. Les premières séries d'observations d'AA à la cacahuète (arachide) ont été publiées au début des années 1990 [9, 10].

Des études répétées confirment l'augmentation régulière et importante de l'allergie à l'arachide

Aux États-Unis, Sicherer *et al.* [11-13] ont estimé la prévalence de l'AA à l'ara-

chide et aux fruits à coque à trois reprises (1997, 2002, 2007) selon le même protocole (**tableau I**).

>>> Chez les enfants jusqu'à 18 ans, la prévalence de l'AA à l'arachide était de 1,4 % en 2007, contre 0,8 % (en 2002) et 0,4 % (en 1997) : elle a donc été multipliée par 3,5 en 11 ans. La même évolution a été observée pour les diverses noix d'arbres : 0,2 % (en 1997), 0,5 % (en 2002) et 1,1 % (en 2007) ce qui correspond à une multiplication de la prévalence par 5,5 (8-10).

>>> En revanche, chez les adultes, la prévalence de l'AA à l'arachide n'a pas augmenté : 1,3 % (en 2008), 1,3 % (en 2002) et 1,6 % (en 1997) (11-13). La fréquence de l'AA au sésame est relativement faible (0,1 % en 2008) (13).

>>> Cette évolution épidémiologique a été également observée au Royaume-Uni, au Canada et en Australie.

La fréquence de l'AA à l'arachide et aux fruits à coque a donc été multipliée par 3,5 entre 1997 et 2008 chez les enfants et les adolescents, mais pas chez les adultes, ce qui suggère l'intervention de facteurs favorisants récents.

Pourquoi la fréquence des allergies alimentaires a tellement augmenté ?

L'augmentation de fréquence des AA a donné lieu à de nombreuses études. L'épidémie d'allergies, observée depuis plus de 30 ans, a été mise sur le compte de l'hypothèse hygiéniste formulée pour

Années	A + NA	A	NA	S
2008	2,1	1,4	1,1	0,1
2002	1,2	0,8	0,5	
1997	0,6	0,4	0,2	

TABEAU I : Prévalence (%) de l'AA aux fruits secs (A + NA), à l'arachide seule (A), aux noix d'arbres seules (NA) et au sésame (S) (d'après [8-10]).

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

la première fois en 1989 par Strachan [14], mais sa simplicité ne peut expliquer la complexité de la situation [15, 16].

>>> Cette augmentation de prévalence s'explique surtout par le nombre accru de situations nouvelles favorisées par :

- la mondialisation des échanges ;
- la rapidité des transports ;
- l'internationalisation des repas et des habitudes alimentaires ;
- la multiplication des allergènes végétaux qui explique l'augmentation considérable de la fréquence des sensibilisations et des allergies croisées entre les pollens et les éléments végétaux ;
- l'engouement pour le "bio" (vogue d'aliments comme le sésame, le sarrasin, le quinoa, etc.) ;

– certaines médecines douces (allergie à la camomille) expliquant l'apparition d'AA qui n'avaient jamais été observées auparavant [17].

>>> De nombreux allergènes émergents, souvent responsables d'allergies létales, voire sévères, sont ainsi apparus : sarrasin [18-21], les laits de chèvre et de brebis [22], le fenugrec [23] et, plus récemment, des allergènes d'insectes expliquant les risques potentiels de l'entomophagie [24, 25].

>>> Lack [26] envisage de nombreuses explications, probablement associées, résumées dans le **tableau II**. L'une des dernières hypothèses concerne le lien possible entre allergies, AA et déficit en

vitamine D. Camargo *et al.* [26], étudiant la délivrance d'EpiPen aux États-Unis (1 511 534 prescriptions correspondant à 2 495 188 stylos), ont estimé la prescription moyenne à 5,71 stylos pour 1 000 personnes. Fait important, le taux de prescription était plus élevé dans les États du Nord (Nouvelle-Angleterre) que dans ceux du Sud : 8 à 12 *versus* trois prescriptions pour 1 000 personnes. Ce gradient important pourrait être lié à des différences dans le statut en vitamine D, plus souvent déficient au Nord qu'au Sud [27]. Des résultats semblables ont été observés par Mullins *et al.* [28] en Australie.

Un exemple : l'explosion de la prévalence de l'allergie à l'arachide

Les causes qui pourraient expliquer cette véritable "explosion" sont imparfaitement connues. Toutefois, on avance les hypothèses suivantes : l'omniprésence de l'arachide dans l'alimentation, la présence des allergènes de l'arachide dans l'environnement après sa consommation [29, 30] et la pénétration des allergènes de l'arachide facilitée par l'altération de la barrière cutanée, par exemple chez les enfants souffrant d'eczéma atopique [26].

>>> La consommation accrue de cacahuètes par les mères pendant la grossesse ou l'allaitement, hypothèse formulée naguère, n'est plus retenue. Au contraire, d'autres études montrent que la consommation de cacahuètes par la mère pendant la grossesse et l'allaitement réduirait le risque d'AA à l'arachide [31], ainsi que ou la consommation précoce de cacahuètes par le nourrisson par induction de tolérance (**encadré 1**) [32].

>>> L'éviction de l'arachide de l'alimentation maternelle pendant la grossesse et l'allaitement n'est plus du tout recommandée, alors qu'elle l'était en 1998 par

Facteurs de risque génétiques et moléculaires
Le risque est 7 fois plus élevé si l'un des membres de la famille nucléaire (père, mère, frères ou sœurs) a une AA à l'arachide. Association de l'AA à l'arachide avec un polymorphisme des gènes de l'IL10 et de l'IL13.
Symptômes d'atopie et risque d'AA à l'arachide
33 à 81 % des enfants atteints de DA ont une AA IgE-dépendante (en particulier à l'arachide). Le risque d'AA (œuf, lait, arachide) est deux fois plus élevé si la DA est précoce (au cours des 6 premiers mois).
Exposition aux allergènes alimentaires
L'exposition précoce aux allergènes (diversification précoce) n'est pas un facteur de risque. L'exposition retardée (diversification retardée) n'est pas un facteur protecteur.
Changements diététiques
<ul style="list-style-type: none"> ● Hypothèse des acides gras : la réduction de la consommation des acides gras d'origine animale et l'augmentation de la consommation des huiles végétales augmenteraient le risque d'AA. ● Hypothèse oxydative : la diminution de la consommation de fruits et de légumes frais augmenterait le risque d'AA par diminution de l'apport de certains antioxydants (vitamine C, bêta-carotène). ● Hypothèse d'un déficit en vitamine D : plusieurs études montrent une association entre allergies et déficit en vitamine D. ● Hypothèse hygiéniste : les infections transmises par les frères et sœurs diminuent le risque allergique, mais peu de travaux ont été effectués au cours des AA. Toutefois, la césarienne augmenterait le risque d'allergies (en particulier d'AA) ; mais une méta-analyse récente montre que ce risque est modéré (OR : 1,32).
Dualité de l'exposition aux allergènes alimentaires
L'exposition aux allergènes présents dans l'environnement domestique (poussière de maison, objets domestiques, mains, vapeurs de cuisine, etc.) serait plus déterminante que l'exposition orale pour déclencher les AA. Une exposition à des doses fortes (orale) entraînerait une tolérance, et une exposition à des doses faibles (voie transcutanée) entraînerait une réponse Th2, la production d'IgE et une AA.

TABLEAU II : Facteurs de risque épidémiologiques de l'allergie alimentaire (23, adapté). AA (allergie alimentaire) ; DA (dermatite atopique), IgEs (IgE sériques spécifiques).

POINTS FORTS

- ➔ La fréquence de l'allergie alimentaire a considérablement augmenté : elle a été multipliée par 3,5 pour l'arachide et par 5,5 pour les noix en 11 ans, entre 1997 et 2007 aux États-Unis.
- ➔ Cette évolution s'explique par de nombreux facteurs parmi lesquels figurent la mondialisation des échanges, l'internationalisation des repas et des habitudes alimentaires, la multiplication des allergènes végétaux.
- ➔ Une exposition à des doses fortes d'allergènes alimentaires par voie orale entraînerait une tolérance.
- ➔ Une exposition à des doses faibles par voie transcutanée chez l'individu ayant une altération de la fonction barrière de la peau entraînerait une réponse Th2 et la production d'IgE.
- ➔ L'alimentation normale du nourrisson à haut risque allergique doit être la même que celle du nourrisson normal.

En 2008, Du Toit *et al.* [28] ont montré que la prévalence de l'AA à la cacahuète était de 1,85 % chez les enfants juifs vivant au Royaume-Uni et de seulement 0,17 % en Israël, soit 11 fois plus basse ! Cette différence considérable serait due à l'éviction précoce de l'arachide au Royaume-Uni, alors qu'en Israël l'arachide est introduite très précocement dans l'alimentation sous forme de bouillies dans les biberons [28]. Ces résultats ne semblent explicables que par l'acquisition d'une tolérance orale précoce à l'arachide. Ils expliquent pourquoi l'éviction de l'arachide de l'alimentation maternelle pendant la grossesse et l'allaitement n'est plus du tout recommandée, alors qu'elle l'était il y a quelques années.

“Du Toit vient de confirmer ses résultats de 2008 (Du Toit G *et al.* Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015; 372:803-813), cette information étant relayée par S. Kmiotowicz (Risk of peanut allergy can be reduced by 80% by including peanuts in infant diets, study finds. *BMJ*, 2015;350:h1001. doi: 10.1136/bmj.h1001.) et par un important éditorial de Gruchalla R.S. et Sampson H.A. (Preventing peanut allergy through early consumption – ready for prime time? *N Engl J Med*, 2015;372:875-877. doi: 10.1056/NEJMe1500186. Epub 2015 Feb 23). Nous nous devons de revenir sur ces informations capitales dans un prochain numéro de la Revue”.

ENCADRÉ 1 : La consommation précoce d'arachide est associée à une faible prévalence de l'allergie alimentaire.

les autorités sanitaires du Royaume-Uni. En 2007, deux études ont donné des résultats qui accréditent l'idée que cette mesure a eu peu d'effets :
 – la première a porté sur 858 enfants nés après cette recommandation et suivis pendant 2 ans : 77 % des mères des enfants sensibilisés à l'arachide avaient évité d'en consommer pendant leur grossesse [33] ;
 – dans une cohorte d'enfants conçus après cette recommandation (1072 couples mères-enfants), la prévalence de la sensibilisation à l'arachide fut de 2,8 %, ce

qui constitue la prévalence la plus élevée jamais observée au Royaume-Uni [34].

L'hypothèse hygiéniste n'est pas suffisante pour expliquer l'AA : de fortes doses d'allergènes par voie orale induisent plutôt une tolérance alimentaire. En revanche, la pénétration transcutanée des allergènes alimentaires via une peau lésée et inflammatoire (au cours de l'eczéma atopique) pourrait induire une réponse de type Th2.

Une prévention de l'allergie est-elle possible ?

En suivant les hypothèses résumées sur le **tableau I**, on peut prévoir la possibilité de nouvelles mesures de prévention de l'AA (en général) et de l'AA à l'arachide (en particulier).

>>> L'introduction des allergènes alimentaires dans le régime de l'enfant au cours des 6 premiers mois peut réduire le risque d'AA en induisant une tolérance alimentaire. L'alimentation du nourrisson à risque allergique doit être la même que celle du nourrisson normal : il n'y a plus lieu de proposer de retarder l'introduction des aliments usuels solides après l'âge de 1 an, ni même de différer encore plus celle des aliments réputés comme allergisants. Le **tableau III** résume les recommandations actuelles.

Mesures proposées	Recommandations
Allaitement au sein pendant les 3 premiers mois (au moins) *	Oui
Éviction des aliments réputés allergisants pendant la grossesse et l'allaitement	Aucune
Pas de diversification alimentaire retardée (après 4-6 mois) **	Probable
Éviction du tabagisme actif pendant la grossesse	Oui
Éviction du tabagisme passif chez le nourrisson et l'enfant	Oui
Réduction de l'exposition aux acariens chez le nourrisson et l'enfant ***	Oui
Éviction des animaux de compagnie chez le nourrisson et l'enfant	Non

TABLEAU III : Recommandations sur la prévention de l'allergie (d'après 38-40).

* En cas d'impossibilité, l'option du lait HA reste recommandée. ** Probable mais attendre des études plus nombreuses et plus homogènes. *** Uniquement chez l'enfant à risque allergique.

REVUES GÉNÉRALES

Allergologie

En 2012, une étude [15] portant sur 1 041 enfants suivis jusqu'à l'âge de 4 ans a montré la diversité d'introduction des aliments solides au cours de la première année était associée à une diminution du risque de DA (OR : 0,76 [IC95 % : 0,65-0,88]) pour chaque aliment introduit. Ce risque diminuait encore si les nourrissons consommaient des yogourts au cours de la première année de vie (OR : 0,41 [IC95 % : 0,23-0,73]) [15].

Une nouvelle étude des mêmes auteurs [18] confirme aussi que le risque d'asthme diminue si la diversification alimentaire est précoce et si le nourrisson consomme des yogourts au cours de la première année de vie (OR : 0,74 [IC95 % : 0,61-0,89]). Cet effet favorable existe aussi pour l'AA. L'une des explications viendrait d'une expression accrue de la FOXP3 (*Forkhead Box Protein*) et d'une diminution de l'expression de la transcription de l'épsilon germline C des cellules B [19].

Chauveau *et al.* [16] ont également étudié les effets d'une consommation variée de fromages, connus pour leur richesse en

micro-organismes, au cours de la petite enfance. L'étude PASTURE (Protection de l'allergie, étude du milieu rural et de son environnement) porte sur 5 pays européens (France, Allemagne, Autriche, Suisse, Finlande) et 941 enfants. Les fromages étaient classés en six catégories (à pâte dure, semi-pressée, molle, bleu, frais, de ferme). La DC18 est définie par le nombre de catégories de fromages consommés. L'effet éventuel était évaluée sur la fréquence de la DA et des AA confirmées par un diagnostic médical rapporté par les parents. À l'âge de 6 ans, la DC18 était associée à un effet protecteur significatif ($p < 0,005$) vis-à-vis de la DA (OR : 0,605 [IC95 % : 0,449-0,815]) ainsi que des AA (OR : 0,74 [IC95 % : 0,343-0,990]) [16]. Les mêmes résultats ont été obtenus après ajustement des facteurs confondants (diversité alimentaire à 1 an, environnement fermier, atopie personnelle et familiale) [16].

La consommation d'une diversité importante de fromages avant l'âge de 18 mois semble avoir un effet protecteur vis-à-vis de la DA et de l'AA en population générale à l'âge de 6 ans, indépendamment de la diversité de l'alimentation à cet âge [13].

ENCADRÉ 2 : La consommation de fromages variés au cours des premières années de la vie diminue le risque atopique. DA (dermatite atopique); DC18 (diversité de consommation à 18 mois).

>>> La forte association entre DA et AA incite à traiter de façon précoce et intensive tout eczéma atopique pour diminuer l'inflammation cutanée, réduire la perméabilité cutanée et espérer prévenir l'AA.

>>> Il faut également diminuer la concentration des allergènes alimentaires dans l'environnement domestique de l'enfant [29, 30], en particulier dans les cuisines, mais les mesures d'évitement sont difficiles à réaliser [26].

Toutefois, les constructions intellectuelles et hypothèses de travail que nous pouvons formuler à un moment donné peuvent être sensiblement modifiées peu après. Un exemple récent vient étayer le rôle de l'hypothèse hygiéniste. Plusieurs études montrent qu'une consommation variée de fromages, connus pour leur richesse en micro-organismes, diminue le risque de DA et d'AA à 6 ans [35-37] (**encadré 2**).

Conclusion

L'augmentation de la prévalence des AA s'inscrit dans le cadre de l'épidé-

mie d'allergies qui a touché tous les symptômes d'atopie. Des allergènes émergents apparaissent régulièrement. Les études épidémiologiques séquentielles ont démontré une forte augmentation de prévalence des AA à l'arachide et aux noix en 11 ans, entre 1997 et 2007 (multiplication par 3,5 et 5,5 respectivement).

Les facteurs de risque de l'AA sont complexes : l'exposition aux allergènes alimentaires présents dans l'environnement serait plus importante que l'exposition orale pour déclencher les AA. Une exposition orale à des doses fortes entraînerait une tolérance, et une exposition à des doses faibles par voie transcutanée entraînerait une réponse Th2, la production d'IgE et une AA. L'alimentation normale du nourrisson à haut risque allergique doit être la même que celle du nourrisson normal en abandonnant la diversification différée. Il faut insister sur le traitement actif et précoce de la DA du nourrisson qui expose au développement des AA. Une réduction de la concentration des allergènes alimentaires de l'environnement doit être envisagée lorsqu'elle est possible.

Bibliographie

1. DUTAU G. Épidémiologie des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2003;43:501-506.
2. MONERET-VAUTRIN G. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2008;48:171-178.
3. RANCÉ F, GRANDMOTTET X, GRANDJEAN H. Prevalence and main characteristics of schoolchildren diagnosed with food allergies in France. *Clin Exp Allergy*, 2005;35:167-172.
4. NWARU BI, HICKSTEIN L, PANESAR SS *et al.* On behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Clin Immunol Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2014;69:992-1007.
5. MEHR S, FRITH K, CAMPBELL DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014;14:208-216.
6. NOCERINO R, LEONE L, PEZZELLA V *et al.* Clin Transl Allergy 2014; 4 (Suppl 1). P20 - Hospital admissions for food-induced anaphylaxis in Italian children: a new report for the years 2006-2011. *Clin Transl Allergy*, 2014;4(Suppl 1). doi: 10.1186/2045-7022-4-S1-P20.
7. SIMONS FE, PETERSON S, BLACK CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110:647-651.
8. BROWN CE, KATELARI CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr*

- Child Health*, 2014 June 22. doi: 10.1111/jpc.12658. [Epub ahead of print]
9. SAMPSON HA. Peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 1990;86:1-3.
 10. DUTAU G, BRÉMONT F, MOISAN V *et al.* L'arachide, allergène d'avenir chez l'enfant. Sem Hôp (Paris); 1991;67:1262-1265.
 11. SICHERER SH, MUÑOZ-FURLONG A, BURKS AW *et al.* Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:559-562.
 12. SICHERER SH, MUÑOZ-FURLONG A, SAMPSON HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112:1203-1207.
 13. SICHERER SH, MUÑOZ-FURLONG A, GODBOLD JH *et al.* US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;125:1322-1326.
 14. STRACHAN DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*, 1989;299:1259-1260.
 15. BROOKS C, PEARCE N, DOUWES J. The hygiene hypothesis in allergy and asthma: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013;13:70-77.
 16. BERIN MC, SAMPSON HA. Food allergy: an enigmatic epidemic. *Trends Immunol*, 2013;34:390-397.
 17. ANDRES C, CHEN WC, OLLERT M *et al.* Anaphylactic reaction to chamomile tea. *Allergol Int*, 2009; 58: 135-136.
 18. WÜTHRICH B, TROJAN A. Wheatburger anaphylaxis due to hidden buckwheat. *Clin Exp Allergy*, 1995;25:1263 (correspondance).
 19. NOMA T, YOSHIZAWA I, OGAWA N *et al.* Fatal buckwheat dependent exercised-induced anaphylaxis. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2001;19:283-286.
 20. DALAL I, BINSON I, LEVINE A *et al.* The pattern of sesame sensitivity among infants and children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2003;14:312-316.
 21. LEVY Y, DANON YL. Allergy to sesame seed in infants. *Allergy*, 2001;56:193-194.
 22. BIDAT E, RANCÉ F, BARANÈS T *et al.* L'allergie au lait de chèvre ou de brebis chez l'enfant, sans allergie au lait de vache. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*, 2003;43:273-277.
 23. EL ZOOBI M, BIDAT E, LEDUC V *et al.* Anaphylaxie prénatale au fenugrec. Importance des co-facteurs. *Rev Fr Allergol*, 2013;53:646-651.
 24. DUTAU G, LAVAUD F. Les ténébrions et leurs larves: allergènes alimentaires du futur. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:1-3.
 25. BARRE A, CAZE-SUBRA S, GIRONDE C *et al.* Entomophagie et risque allergique. *Rev Fr Allergol*, 2014;54:315-321.
 26. LACK G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;121:1331-1336.
 27. CAMARGO CA, CLARK S, KAPLAN MA *et al.* Regional differences in EpiPen prescriptions in the United States: the potential role of vitamin D. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;120:131-136.
 28. MULLINS RJ, CLARK S, CAMARGO CA. Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2009;103:488-495.
 29. BROUGH HA, SANTOS AF, MAKINSON K *et al.* Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;132:630-638.
 30. TRENDELENBURG V, AHRENS B, WEHRMANN AK *et al.* Peanut allergen in house dust of eating area and bed: a risk factor for peanut sensitization? *Allergy*, 2013;68:1460-1462.
 31. LÓPEZ-EXPÓSITO I, SONG Y, JÄRVINEN KM *et al.* Maternal peanut exposure during pregnancy and lactation reduces peanut allergy risk in offspring. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124:1039-1046.
 32. DU TOIT G, KATZ Y, SASIENI P *et al.* Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008;122:984-991.
 33. DEAN T, VENTER C, PEREIRA B *et al.* Government advice on peanut avoidance during pregnancy--is it followed correctly and what is the impact on sensitization? *J Hum Nutr Diet*, 2007;20:95-99.
 34. HOURIHANE JO, AIKEN R, BRIGGS R *et al.* The impact of government advice to pregnant mothers regarding peanut avoidance on the prevalence of peanut allergy in United Kingdom children at school entry. *J Allergy Clin Immunol*, 2007;119:1197-1202.
 35. RODUIT C, FREI R, LOSS G *et al.* Protection Against Allergy--Study in Rural Environments study group. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures. *J Allergy Clin Immunol*, 2012; 130:130-136.
 36. CHAUVEAU A, NICKLAUS S, RODUIT C *et al.* La diversité de la consommation de fromages dans la petite enfance: un facteur protecteur des maladies allergiques. *Rev Fr Allergol*, 54:227 (Abstract Ali-1).
 37. RODUIT C, FREI R, DEPNER M *et al.* PASTURE study group. Increased food diversity in the first year of life is inversely associated with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1056-1064.
 38. GDALEVICH M, MIMOUNI D, DAVID M *et al.* Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*, 2001;45:520-527.
 39. BROZEK JL, BOUSQUET J, BAENA-CAGNANI CE *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010;126:466-476.
 40. GARTNER LM, MORTON J, LAWRENCE RA *et al.* American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 2005;115:496-506.

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

QualityCare des laboratoires LEO

LEO Pharma met à disposition des patients et de leur entourage les services QualityCare comprenant le site internet www.psoriasis-qualitycare.fr et l'application mobile MonPso dont l'objectif peut se résumer ainsi: "Prenez le contrôle de votre psoriasis!"

Les services QualityCare™ comprennent deux outils:

- l'application mobile MonPso, téléchargeable gratuitement sur AppStore et Google Play, est un véritable carnet de bord interactif permettant de visualiser l'évolution de son psoriasis et de mesurer ses progrès;
- le site grand public www.psoriasis-qualitycare.fr offre de l'information fiable pour répondre aux questions des patients et de leurs proches.

Ces outils ont été conçus avec le soutien d'un groupe d'experts en dermatologie, pour permettre au patient de s'impliquer complètement dans sa prise en charge.

J.N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Léo

LASERS

Peau et lasers : y a-t-il des idées reçues ?

Lasers “picoseconde” : évolution ou révolution ?



→ T. FUSADE¹, B. PUSEL²,
H. CARTIER³

Le détatouage est entré dans son âge de maturité il y a maintenant près de 30 ans, lorsque des premières études ont démontré l'intérêt de l'utilisation de temps d'impulsion très courts pour estomper et faire disparaître ces ornements cutanés fièrement arborés avant de devenir indésirables, voire détestés.

Des premiers *quality-switching* lasers aux derniers lasers “picoseconde”, augmenter la vitesse de disparition des tatouages effaçables et faire céder ceux encore résistants ont constitué un challenge pendant de nombreuses années. La difficulté technique à élaborer un laser commercialisable, apportant de plus courtes durées d'impulsion que la nanoseconde, a longtemps constitué un frein à la promesse d'accélérer de façon spectaculaire l'effacement de ces attributs dermiques.

Depuis 2 ans, l'apparition d'une nouvelle famille de lasers “picoseconde” a-t-elle apporté la solution absolue pour effectuer de façon encore plus rapide et radicale

un détatouage pour lequel la demande devient de plus en plus importante ? Le fait de passer dans les durées d'impulsion de l'échelle des 10^{-9} seconde au 10^{-12} seconde constitue-t-il une révolution ou plutôt une évolution technique ?

Anatomie d'un tatouage

Pendant les 15 jours suivant le tatouage, une réaction inflammatoire va se produire autour des particules introduites dans le derme ; une nécrose épidermique liée à la multipuncture et des foyers hémorragiques y sont associés. Au terme d'un mois révolu, le tatouage apparaît enfin définitivement fixé : la cicatrisation est terminée, les phénomènes inflammatoires ont disparu, laissant les particules pigmentaires disséminées entre les trames collagéniques et souvent incorporées aux fibroblastes dermiques. On ne retrouve plus de pigments intraépidermiques emportés jusqu'à la surface par le renouvellement kératinocytaire. Au sein du derme, les particules les plus fines, inférieures à 40 nm, ont, pour une proportion, disparu ; elles ont été rapidement phagocytées, transférées par voie lymphatique jusqu'aux chaînes ganglionnaires satellites – véritable filtre tamis – dans lesquelles il est commun de retrouver du pigment lorsqu'une biopsie ganglionnaire est effectuée chez un sujet tatoué. Ainsi débarrassé des inclusions les plus fines ou épidermiques, va enfin demeurer le tatouage permanent, l'enchaînement des particules pigmentaires au sein de fibroblastes et de la trame collagénique assurant sa pérennité.

Les pigments de tatouage sont en fait un groupe très hétérogène, de taille variable,

de formes multiples, circulaires ou polyédriques. Les particules qui composent un pigment sont parfois isolées, parfois regroupées en granules de plus grande taille. Élément fondamental pour la suite, une étude récente a démontré qu'en fonction des fabricants, le diamètre d'un pigment noir variait de 50 nm à plus de 1500 nm. La composition chimique (pour une même couleur) et le spectre d'absorption du pigment étudié vont aussi constituer des paramètres d'une extrême variabilité.

Quel est le principe du détatouage ?

Cette multiplicité des types de pigments fait bien comprendre la difficulté d'appréhension d'un détatouage par laser dès que l'on passe d'un modèle théorique à la pratique. Autrement dit, à tatouages de couleur et aspect équivalents, la réponse au traitement se révélera très variable.

La mécanique de destruction des pigments de tatouage par lasers pigmentaires est complexe et, paradoxalement, sans doute encore aujourd'hui partiellement comprise. La seule certitude dans le processus de détatouage par laser est qu'il repose sur une fragmentation, une réduction par “explosions” progressives du pigment dermique. C'est cette pulvérisation, séance après séance, des particules de pigments qui va entraîner la disparition progressive du tatouage. Ces particules fragmentées vont être à leur tour éliminées par voie lymphatique, mais aussi rendues optiquement invisibles *in situ* par perte d'absorption et de réfraction de la lumière sur ces fragments devenus trop petits.

Comment fragmente-t-on les pigments ?

Sur un plan physique, la fragmentation des particules repose à la fois sur un effet thermique et mécanique : une montée brutale de leur température par transfert énergétique de l'impulsion laser et leur fragmentation par onde de choc. Ces deux mécanismes sont associés en fonction du diamètre de la particule. Ils nécessitent un confinement de l'énergie transmise par le tir laser dans un temps suffisamment court pour qu'il n'y ait pas de transfert de cette énergie au tissu avoisinant, selon le principe de photothermolysé sélective.

Le temps de confinement et le temps de diffusion thermique d'une particule de pigment évoluent avec le carré de son rayon ; la durée du tir laser, destiné à la fragmenter, devra être un peu inférieure à ces deux temps. Autrement dit, entre une particule de 100 nm et une de 1000 nm, les temps idéaux des impacts lasers vont être s'étalonner dans un rapport de 1 à 100.

Ainsi, pour un éventail de pigments noirs carbonés de 50 nm à 1500 nm, les temps d'impulsion idéaux vont évoluer dans une proportion de 1 à 900 ! Et, de ce fait, un bon échantillonnage d'impulsions utiles au détatouage s'étendrait de 10 picosecondes à 10 nanosecondes. On est bien loin du rapport maximal de 1 à 200 aujourd'hui, disponible en prenant les lasers nanosecondes les plus lents (100 ns) et les lasers picosecondes les plus rapides (450 ps soit 0,45 ns) com-

mercialisés... Bien entendu, comme souvent les choses ne sont pas si simples, et les particules de petite taille pour des raisons physiques n'absorbent que très peu. D'ailleurs, la destruction de nombreuses particules se fait par la diffusion de l'onde de choc au-delà de la zone de tir, un peu comme les secousses sismiques ressenties à des centaines de kilomètre de l'épicentre où le conflit entre les plaques tectoniques se produit.

Conclusion

Faut-il chercher à hiérarchiser la famille des lasers à impulsions ultracourtes aujourd'hui disponibles pour pratiquer le détatouage ? Ces impulsions varient de 0,3 ns (300 ps) à 5, 10, 70, voire 100 ns en fonction des machines. Personne ne s'est jamais intéressé aux vitesses de détatouage forcément différentes selon les temps d'impulsion délivrés (déjà dans une proportion de 1 à 10) par tel ou tel laser Q-switched "nanoseconde". L'arrivée de lasers picosecondes ne fait que diminuer ces temps dans une proportion – certes appréciable mais moins spectaculaire – que l'on voudrait parfois imaginer en opposant l'ensemble de ces matériels.

Il reste certain malgré tout que la progressive et remarquable, en termes de concept, descente dans ces temps d'impulsion optimise la fragmentation des particules de tatouage les plus petites. Parler de révolution est peut être excessif, et nous sommes sans doute plutôt dans une évolution.

Reste que ce sont ces évolutions ajoutées les unes aux autres qui font les grands progrès. Reste aussi à déterminer si, par rapport aux prix élevés des machines actuellement disponibles, le gain réel généré en termes de nombre de séances est vraiment compensé par le surcoût de ces évolutions technologiques.

Pour en savoir plus

- ROSS EV *et al.* Comparison of responses of tattoos to picosecond and nanosecond Q switched Nd:YAG lasers. *Arch Dermatol*, 1998;134:167-171.
- SAEDI N *et al.* Treatment of tattoos with a picosecond alexandrite laser. *Arch Dermatol*, 2012;148:1360-1363.
- HOGSBERG T, LOESCHNER K, LOFT D *et al.* Tattoo inks in general usage contain nanoparticles *Br J Dermatol*, 2011;165:1210-1218.
- HUMPHRIES A *et al.* Finite element analysis of thermal and acoustic processes during laser tattoo removal. *Lasers Surg Med*, 2013;45:108-115.
- HO DDM, LONDON R, ZIMMERMAN GB *et al.* Laser tattoo removal: a study of the mechanism and the optimal treatment strategy via computer simulations. *Lasers Surg Med*, 2002;30:389-397.

1 Cabinet de Dermatologie, PARIS.

2 Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

3 Centre Médical Saint-Jean, ARRAS.

Remerciements à Serge Mordon et Nicolas Kluger pour leur contribution bibliographique active.

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



SCIENCE. RESULTS. TRUST

SYNERON CANDELA®