

# réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

**JE SUIS  
CHARLIE**

**LE DOSSIER :**  
**Maladies auto-inflammatoires**

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

**Dermatites des mains d'origine professionnelle : pièges et difficultés**

**Nouvelles entités dermatologiques : morceaux choisis**

**En direct des congrès**



# 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. Morillon, 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<sup>er</sup> trimestre 2015



Janvier 2015 #239

## ↳ LE DOSSIER

### Maladies auto-inflammatoires

- 7 **Éditorial**  
I. Koné-Paut
- 8 **Qu'est-ce qu'une maladie auto-inflammatoire ? Quand y penser ?**  
I. Koné-Paut
- 11 **Manifestations dermatologiques des fièvres récurrentes auto-inflammatoires monogéniques**  
V. Hentgen
- 15 **Autres maladies auto-inflammatoires avec atteinte cutanée prépondérante**  
M. Piram
- 19 **Maladies auto-inflammatoires et psoriasis**  
E. Sbidian
- 23 **En pratique, on retiendra**

## ↳ LASERS

- 24 **Pigmentation post-inflammatoire : un cap à passer, une étape à gérer**  
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

## ↳ REVUES GÉNÉRALES

- 28 **Dermatites des mains d'origine professionnelle : pièges et difficultés**  
D. Tennstedt, A. Herman, S. Roussel
- 35 **"Nouvelles" entités dermatologiques : morceaux choisis**  
O. Dereure

## ↳ MISE AU POINT

- 43 **Recommandations nationales de bonne pratique de prescription et de suivi des anti-TNF : que doit en retenir le dermatologue ?**  
E. Estève, G. Chaby

## ↳ CONGRÈS

- 45 **Les traitements combinés dans l'acné : intérêts et actualités**

**Biothérapies : 10 ans de recul depuis la mise sur le marché des anti-TNF $\alpha$**   
C. Velter

Un bulletin d'abonnement est en page 21.

Image de couverture : © Shutterstock

## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

## Éditorial

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) révolutionnent aujourd'hui la compréhension d'un grand nombre de mécanismes physiologiques de l'inflammation aseptique ainsi que notre vision des maladies inflammatoires chroniques fréquentes, jusqu'ici regardées essentiellement par leurs mécanismes d'auto-immunité.



→ **I. KONÉ-PAUT**

Rhumatologie pédiatrique,  
Centre de référence des maladies  
auto-inflammatoires,  
Hôpital de Bicêtre,  
LE KREMLIN-BICÊTRE.

Maladies pédiatriques par excellence, les fièvres récurrentes héréditaires qui en constituent les prototypes ont été le point de départ d'une véritable révolution conceptuelle avec la découverte du gène de la fièvre méditerranéenne familiale (*MEFV*) en 1997 puis celui de la cryopyrine (*NLRP3*) en 2003.

Poussée par une collaboration étroite entre les pédiatres et les généticiens, la recherche est devenue particulièrement active, permettant d'isoler progressivement de nouvelles entités cliniques avec leurs gènes correspondant, et stimulant en parallèle un regain d'intérêt pour l'immunité innée. Le plus marquant dans ces progrès est que c'est une pratique clinique de qualité qui a boosté la recherche fondamentale et non l'inverse. Au fil de leurs descriptions, les MAI font converger de nombreuses spécialistes médicaux, parmi lesquels les dermatologues jouent un rôle grandissant du fait de la peau comme organe cible des MAI.

L'œil du dermatologue est particulièrement critique pour identifier le caractère neutrophilique d'une éruption qui constitue une vignette de MAI. Récemment, les dermatologues ont largement contribué à l'individualisation des formes familiales de psoriasis pustuleux inflammatoires reliées depuis peu à un déficit sur le récepteur antagoniste de l'interleukine 36, une cytokine faisant partie de la famille des interleukines 1.

Dans ce dossier de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, nous rappelons le concept de MAI, puis nous passons en revue les grands syndromes auto-inflammatoires dans le but de faciliter leur reconnaissance en pratique courante et d'améliorer leur prise en charge qui s'est largement modifiée du fait de la disponibilité de traitements de plus en plus ciblés et efficaces.

## LE DOSSIER

## Maladies auto-inflammatoires

# Qu'est-ce qu'une maladie auto-inflammatoire ? Quand y penser ?

**RÉSUMÉ :** Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont dues à des mutations de gènes impliqués dans la régulation de l'immunité innée. Les maladies prototypes sont des fièvres récurrentes héréditaires (FRH) dont les manifestations inflammatoires intermittentes, qui se ressemblent entre les différentes maladies, touchent préférentiellement les séreuses, la peau, les yeux, les articulations, les muscles et parfois le système nerveux central.

Leur début souvent précoce dans la vie (voire parfois en période néonatale) justifie qu'elles soient mieux connues des pédiatres. Les éruptions cutanées sont parfois très caractéristiques, constituant une véritable aide au diagnostic. Au cours des crises des FRH, les tissus touchés sont infiltrés de polynucléaires neutrophiles, et l'inflammation est détectable dans le sang par l'élévation de la protéine C-réactive (CRP).

La dérégulation de la sécrétion d'interleukine 1 (IL1) est un trait commun aux FRH, qui explique en grande partie leur contrôle par des biothérapies ciblant l'IL1. L'amylose secondaire est une complication évolutive grave des FRH dont la prévention est conditionnée par l'utilisation précoce de traitements de fond efficaces.



→ I. KONÉ-PAUT

Rhumatologie pédiatrique,  
Centre de référence des maladies  
auto-inflammatoires,  
Hôpital de Bicêtre,  
LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) représentent un ensemble de pathologies liées à un dérèglement de l'immunité innée. Le concept de syndrome auto-inflammatoire a été, pour la première fois, utilisé pour décrire le syndrome de déficit du récepteur 1 du TNF (TRAPS), considérant une pathologie comprenant des poussées inflammatoires intermittentes sans facteur déclenchant apparent [1]. Cette définition s'est ensuite étendue à trois autres maladies rares mendéliennes considérées comme des prototypes, la fièvre méditerranéenne familiale comme référence historique, le syndrome de déficit en cryopyrine (CAPS) comme modèle physiopathogénique et le déficit en mévalonate kinase.

Le concept de MAI s'est étendu progressivement à d'autres maladies mendéliennes se rapportant aux gènes de l'immunité innée comme des maladies granulomateuses, intéressant des

mutations de *NOD2/CARD15* et certaines formes de psoriasis inflammatoire comme le syndrome de déficit sur le récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (DIRA) et le syndrome de déficit sur le récepteur antagoniste de l'interleukine 36 (DITRA). Par extension du concept, un certain nombre de maladies fréquentes, plurifactorielles présentant un masque clinique commun aux fièvres récurrentes héréditaires (comme la maladie de Still) et/ou une physiopathologie intéressant des gènes de l'immunité innée (comme la goutte) ont été intégrées progressivement dans le groupe des MAI, rendant de plus en plus complexes les tentatives de classification [2].

Une proposition de classification est montrée dans le **tableau I**. Un grand nombre de maladies inflammatoires communes – regardées jusqu'ici uniquement par leur composante auto-immune – sont aujourd'hui revisitées

Maladie	Gène, chromosome, hérédité	Protéine
<b>Défauts d'activation de l'interleukine 1<math>\beta</math></b>		
CAPS	<i>NLRP3/CIAS1 (1q44)</i> dominante	NLRP3 (cryopyrine, NALP3, PYPAF1)
Déficit en mévalonate kinase	<i>MVK (12q24)</i> récessive	Mévalonate kinase (MVK)
Fièvre méditerranéenne familiale	<i>MEFV (16p13.3)</i> récessive	Pyrine/marenostrine
TRAPS	<i>TNFRSF1A (12p13)</i> dominante	TNFRSF1A (TNFR1, p55, CD120a)
DIRA	<i>IL1RN (2q13)</i> récessive	IL1RA
PAPA	<i>PSTPIP1 (15q24-25.1)</i> dominante	PSTPIP1 (CD2BP1)
Majeed	<i>LPIN2 (18p11.31)</i> récessive	Lipin-2
DITRA (IL36)	<i>IL36RN</i> récessive	IL36RA
<b>Régulation de NF-KB</b>		
Syndrome NAPS12 : perte de fonction	<i>NLRP12 (19q13.4)</i> dominante	NLRP12 (NALP12)
Syndrome de BLAU : gain de fonction	<i>NOD2 (16p12)</i> dominante	NOD2 (CARD15)
<b>Anomalie de régulation de cytokines</b>		
Chérubisme	<i>SH3BP2 (4p16.3)</i> dominante	<i>SH3-binding protein 2</i>
<b>Anomalie du protéasome (interféron)</b>		
Syndrome de Nakajo-Nishimura : CANDLE	<i>PSMB8 (6p21)</i> récessive	Unité $\beta$ 5i du protéasome

TABLEAU I : Classification non exhaustive des MAI.

par leur composante auto-inflammatoire laquelle contribue plus ou moins à leur expression clinique et en constitue souvent le *primum movens* [3].

L'immunité innée représente le moyen de défense le plus archaïque contre les pathogènes. Par opposition à l'immunité adaptative, elle est caractérisée par une réponse rapide et non spécifique à des antigènes. Une part importante de sa physiologie, jusqu'ici peu connue, a été élucidée par la reconnaissance de maladies humaines rares dont le mécanisme relève de mutations héritées ou *de novo* de gènes impliqués dans la régulation de l'immunité innée, les maladies auto-inflammatoires. Contrairement aux mutations affectant l'immunité acquise, les mutations affectant l'immunité innée tendent pour la plupart à un gain de fonction, ce qui pose pour certaines d'entre elles la question d'un éventuel avantage sélectif.

Chez les malades, les MAI se manifestent par des fièvres récurrentes inexplicables associées de façon variable en intensité et fréquence à des atteintes d'organes (peau, yeux, muqueuses, séreuses et

articulations), de nature inflammatoire, les tissus atteints étant infiltrés de polynucléaires neutrophiles. Les manifestations dermatologiques de ces maladies constituent de véritables vignettes qui, dans un contexte d'inflammation systémique, sont un argument fort pour une MAI. La mise en évidence d'une inflammation dans le sang (élévation de la CRP) au cours des accès inflammatoires est très précieuse et constitue, dans notre expérience, un prérequis indispensable pour demander un test génétique.

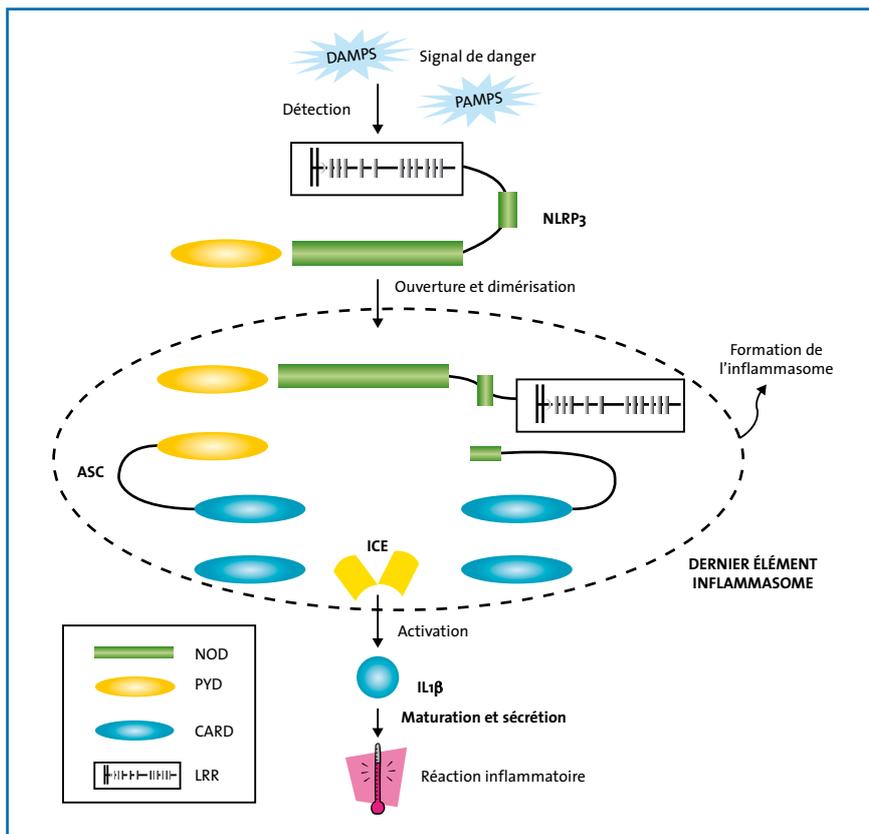
Si la découverte du gène pour la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et de sa protéine correspondante à la pyrine (1997) représente un tournant historique, c'est un peu plus tard que celle du gène responsable des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) qui a permis de reconnaître un complexe multimoléculaire – l'inflammasome – à l'intérieur des leucocytes qui joue un rôle essentiel dans la détection de signaux de danger intracellulaires et dans l'activation secondaire de cytokines déclenchant une réaction inflammatoire très puissante comme l'interleukine 1 bêta [4, 5].

Au cours des syndromes CAPS, les mutations du gène de la cryopyrine (ou protéine NLRP3) entraînent une activation constitutive de l'inflammasome qui active la caspase-1 responsable de la maturation de l'interleukine 1 $\beta$  (**fig. 1**). Il en découle une sécrétion permanente et dérégulée de cette cytokine aux effets inflammatoires très puissants. L'inflammasome est une plateforme très régulée, qui ne s'active qu'après un premier signal donné par un récepteur membranaire de l'immunité innée de type TLR (*Toll-like receptor*) et sous certaines conditions physiologiques [6, 7]. De plus, l'inflammasome interagit avec d'autres protéines potentiellement mutées dans d'autres MAI, comme notamment la pyrine pour la FMF et le syndrome PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*). L'implication partielle de l'inflammasome NLRP3 est maintenant démontrée dans un nombre croissant de maladies fréquentes de cause multifactorielle telles que la goutte, le diabète non insulino-dépendant et les maladies fibrosantes du poumon.

Les effets biologiques de l'IL1 sont très puissants et observables alors qu'elle

# LE DOSSIER

## Maladies auto-inflammatoires



**FIG. 1:** Activation de l'inflammasome NLRP3 (d'après Toutou I. et Koné-Paut I. [7]). Sous l'effet de signaux de danger: PAMPS (*pathogen-associated molecular patterns*) et DAMPS (*danger-associated molecular patterns*); la protéine NLRP3 s'ouvre et entre au contact d'autres protéines: ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD*) pour activer la caspase-1, ou ICÉ (*IL1 converting enzyme*) qui va transformer le pro-IL1 $\beta$  immature en IL1 $\beta$  mature.

est à peine détectable dans le sang. Ils comportent outre la fièvre, des signes généraux tels que l'asthénie et l'abaissement du seuil de la douleur qui compromettent durablement la qualité de vie des patients. Les effets sur la moelle osseuse sont une polynucléose et une thrombocytose. L'interleukine 1 provoque la sécrétion de l'interleukine 6 qui, au niveau du foie, induit la sécrétion de la protéine C-réactive et de la protéine sérum amyloïde, précurseur de l'amylose secondaire de type AA, qui peut compliquer l'ensemble des MAI mais avec une fréquence variable selon les pathologies [5]. Le rôle du récepteur antagoniste de l'IL1 pour contrer les effets de l'IL1 est majeur, et nécessite des concentrations beaucoup plus importantes.

Le rôle majeur de l'IL1RA est illustré par la gravité du syndrome DIRA à révélation néonatale et dont l'évolution est rapidement fatale sans traitement [8]. Les retombées thérapeutiques sont importantes.

Les biothérapies ciblant l'interleukine 1 bêta: anakinra, Kineret (analogue du récepteur antagoniste de l'IL1: IL1RA); canakinumab, Ilaris (anticorps monoclonal anti-IL1 $\beta$ ) et rilonacept Acarylst (protéine chimérique dirigée contre le récepteur de l'IL1) ont été démontrées efficaces pour traiter les patients atteints de CAPS, de goutte et d'arthrite juvénile systémique, et devraient rentrer progressivement dans le traitement d'autres MAI rares ou fréquentes [9-11].

### Bibliographie

1. McDERMOTT MF, AKSENTJEVICH I, GALON J *et al.* Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*, 1999; 97:133-144.
2. GRATEAU G, HENTGEN V, STOJANOVIC KS *et al.* How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:624-629.
3. Mc GONNAGLE D, SAVIC S, MAC DERMOTT MF. The NLR network and the immunological disease continuum of adaptive and innate immune-mediated inflammation against self. *Sem Immunopathol*, 2007;29: 303-313.
4. AGOSTINI L, MARTINON F, BURNS K *et al.* NALP3 forms an IL-1 $\beta$ -processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder. *Immunity*, 2004;20:319-325.
5. DINARELLO CA. Immunological and Inflammatory Function of the Interleukin-1. *Family Annu Rev Immunol*, 2009;27: 519-550.
6. CHURCH DL, COOK GP, MAC DERMOTT MF. Primers: inflammasomes and interleukin 1  $\beta$  in inflammatory disorders. *Nature Rheum*, 2008;4:34-42.
7. TOUTOU I, KONÉ-PAUT I. Autoinflammatory diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008;22:811-829.
8. AKSENTJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ *et al.* An Autoinflammatory Disease with Deficiency of the Interleukin-1-Receptor Antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360: 2426-2437.
9. LACHMANN HJ, KONÉ-PAUT I, KUEMMERLE-DESCHNER JB *et al.* Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*, 2009;360:2416-2425.
10. HOFFMAN HM, THRONE ML, AMAR NJ *et al.* Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum*, 2008;58: 2443-2452.
11. SIBLEY CH, PLESS N, SNOW J *et al.* Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: a cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum*, 2012;64:2375-2386.

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

## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

# Manifestations dermatologiques des fièvres récurrentes auto-inflammatoires monogéniques

**RÉSUMÉ :** Les maladies auto-inflammatoires monogéniques sont essentiellement caractérisées par des accès récurrents d'inflammation systémique, se traduisant par de la fièvre et des symptômes généraux. Néanmoins, dans toutes ces pathologies, les manifestations cutanées peuvent être dominantes et le dermatologue amené à être confronté à ces pathologies rares, aussi bien dans la phase diagnostique que thérapeutique [1]. Nous détaillerons ici uniquement les principales maladies auto-inflammatoires (MAI) monogéniques d'un point de vue dermatologique. Les autres aspects des MAI seront traités dans les autres chapitres de cette monographie.



→ V. HENTGEN  
CeRéMAI – CH de Versailles,  
LE CHESNAY.

### La fièvre méditerranéenne familiale (FMF)

La FMF est la plus fréquente des MAI monogéniques: elle touche essentiellement des patients originaires du pourtour méditerranéen (Arméniens, Turques et Juifs sépharades), et elle se caractérise par des accès inflammatoires systémiques répétés d'une durée de 36 à 72 heures. La principale manifestation dermatologique de la FMF est le pseudo-érysipèle qui reste une manifestation rare de la FMF (entre 15 à 20 % des patients selon les séries) [2, 3]. Il s'agit d'un œdème inflammatoire douloureux, bien limité, localisé le plus souvent sur la face antérieure de la jambe ou les pieds, ou parfois au niveau malléolaire, mais habituellement en dessous du genou. La lésion peut être uni ou bilatérale, mais n'excède que rarement 15 cm (*fig. 1*). Elle s'accompagne le plus souvent d'une forte fièvre.

Le diagnostic différentiel avec un érysipèle streptococcique n'est pas toujours aisé. Le pseudo-érysipèle disparaît spon-

tanément en quelques heures ou jours, sans antibiothérapie et, s'il est observé, il est pathognomonique de la FMF. La biopsie cutanée n'est pas utile; si elle est effectuée, elle montre simplement un infiltrat neutrophilique.

Par ailleurs, la FMF prédispose aux vascularites des petits et moyens vaisseaux [4]. Ainsi, l'incidence du purpura rhumatoïde et de la péri-artérite noueuse est plus fréquente dans la population atteinte de FMF. En revanche, les caractéristiques sémiologiques de ces atteintes cutanées



FIG. 1 : Pseudo-érysipèle dans la FMF.

## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

sont classiques, et ne permettent pas de différencier une vascularite isolée d'une vascularite s'intégrant dans le cadre d'une FMF. Seul un interrogatoire à la recherche des autres signes de FMF permettra de redresser le diagnostic, et la présence de mutations dans le gène MEFV confirmera le diagnostic.

### Le syndrome périodique lié au récepteur TNF (TRAPS)

Le TRAPS est une maladie autosomique dominante liée à des mutations dans le gène TNFRSF1A qui se caractérise par des accès inflammatoires longs pouvant durer plusieurs semaines. La majorité des patients souffrent de manifestations dermatologiques au cours des accès (70 à 90 % des patients), mais ces atteintes peuvent être très variables [5] : la lésion la plus spécifique du syndrome est la pseudo-cellulite migrante. Il s'agit d'un œdème inflammatoire à bord mal défini, chaud, sensible à la palpation, prédominant sur les membres (supérieurs ou inférieurs) [6]. Cette lésion débute à la racine du membre et migre en quelques heures ou jours vers l'extrémité du membre atteint, avant de disparaître. Elle est souvent concomitante d'une myosite localisée sous-jacente qui a les mêmes caractéristiques migratoires (de la racine vers l'extrémité).

Plus rarement, on peut observer [7] :

- œdème érythémateux périorbitaire légèrement érythémateux ;
- panniculite douloureuse récurrente ;
- macules migrantes rosées non squameuses et plaques urticariennes non prurigineuses, se résolvant dans environ 1/3 des cas par une apparence ecchymotique ;
- exceptionnellement, les patients peuvent présenter des lésions de vascularite des petits vaisseaux.

Les caractéristiques histologiques des lésions cutanées ne sont pas spécifiques. L'épiderme est généralement normal. Il existe un infiltrat monocytaire périvas-

culaire et interstitiel, pouvant être massif. L'immunofluorescence retrouve des dépôts à la jonction dermo-épidermique d'IgM et de C3, voire parfois des dépôts diffus d'IgA, IgG et C3. Ces lésions histologiques du TRAPS n'ont aucune spécificité, ce qui fait que la biopsie cutanée dans cette pathologie n'est donc pas d'une grande utilité.

### Le déficit partiel en mévalonate kinase (MKD)

Le déficit partiel en mévalonate kinase, anciennement dénommé syndrome d'hyper-IgD, est une maladie autosomique récessive rare débutant habituellement dans la première année de vie. Les manifestations systémiques sont au premier plan : fièvre, adénopathies douloureuses, diarrhée, vomissements. Des lésions cutanées peuvent accompagner les accès inflammatoires, mais sans caractère systématique [8, 9]. Il s'agit alors d'une éruption maculopapuleuse infiltrée généralisée, non spécifique à tendance confluyente, ou d'une éruption morbilliforme généralisée, voire parfois pétéchiiale et purpurique. Quelques rares cas d'aspect de purpura rhumatoïde ont été décrits chez de jeunes enfants au cours d'un accès de MKD, et la pathologie semble prédisposer chez l'adulte à une infiltration nodulaire



FIG. 2 : Éruption maculopapuleuse du MKD.

du derme ressemblant au syndrome de Sweet (infiltrat diffus du derme supérieur de neutrophiles matures) (fig. 2).

Les lésions des muqueuses sont plus fréquentes que les atteintes cutanées : la majorité des accès inflammatoires s'accompagne de poussées d'aphtose buccale qui guérissent sans laisser de cicatrice. La présence d'aphtes génitaux peut s'observer chez les patients à l'âge adulte, ce qui peut faussement orienter le diagnostic vers une maladie de Behçet.

### Syndromes périodiques liés à la cryopyrine (CAPS)

Les CAPS sont probablement la seule MAI monogénique dans laquelle l'atteinte dermatologique est au premier plan. Le CAPS réunit trois syndromes décrits séparément, mais qui sont liés tous à des mutations dans le même gène, le *NLRP3* : le syndrome auto-inflammatoire familial au froid (FCAS), le syndrome de Mücke et Wells (MWS) et le syndrome infantile chronique neurologique, cutané et articulaire (CINCA).

Le FCAS est l'entité la moins sévère du CAPS, et il se caractérise par une éruption cutanée urticarienne suivant une exposition généralisée au froid. L'urticaire débute habituellement 1-3 heures après le facteur déclenchant, culmine entre 2 et 6 heures pour disparaître en moins de 24 heures [10]. L'éruption s'accompagne habituellement d'une conjonctivite et d'une sudation importante. L'urticaire est rarement prurigineuse, mais le plus souvent douloureuse. Elle ne survient qu'après une exposition généralisée au froid, ce qui fait que le test au glaçon est négatif.

La biopsie cutanée retrouve un infiltrat périvasculaire neutrophilique sans signe de vascularite associé et de l'œdème dermique.

Dans le MWS et le CINCA, les lésions cutanées sont beaucoup plus chroniques



FIG. 3 : Urticaire dans le CAPS.

[11] : l'urticaire douloureux apparaît le plus souvent avant 6 mois, et persiste tout au long de la vie du malade. Cette urticaire est migrante ; elle s'aggrave après une exposition généralisée au froid ou après d'autres facteurs déclenchants. Comme dans le FCAS, on peut observer une conjonctivite, elle aussi évoluant sur un mode chronique. Les caractéristiques histologiques de l'urticaire du MWS et CINCA sont globalement les mêmes que celles observées dans le FCAS. Dans les cas sévères de CINCA, l'infiltrat peut être périvasculaire superficiel et profond et peut contenir, en dehors des neutrophiles, des cellules lymphocytaires et éosinophiliques. L'épiderme est habituellement préservé.

D'autres manifestations plus rares peuvent s'observer dans le CAPS : ainsi, l'hippocratisme digital n'est pas rare à partir de l'adolescence. Comme dans les autres MAI, c'est la présence d'autres signes cliniques et la présence d'un syndrome inflammatoire qui permettra d'évoquer le diagnostic et le confirmer par la présence d'une mutation dans le gène NLRP3.

### Bibliographie

1. DÁVILA-SEIJO P, HERNÁNDEZ-MARTÍN A, TORRELO A. Autoinflammatory syndromes for the dermatologist. *Clin Dermatol*, 2014;32:488-501.
2. MAJEED HA, QUABAZARD Z, HIJAZI Z *et al*. The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *Q J Med*, 1990;75:607-616.
3. BARZILAI A, LANGEVITZ P, GOLDBERG I *et al*. Erysipelas-like erythema of familial Mediterranean fever: clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42:791-795.
4. OZDOGAN H, ARISOY N, KASAPÇAPUR O *et al*. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol*, 1997;24:323-327.
5. FARASAT S, AKSENTJEVICH I, TORO JR. Auto-inflammatory diseases: clinical and genetic advances. *Arch Dermatol*, 2008; 144:392-402.
6. TORO JR, AKSENTJEVICH I, HULL K *et al*. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*, 2000;136:1487-1494.
7. LAMPRECHT P, MOOSIG F, ADAM-KLAGES S *et al*. Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumour necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis*, 2004;63: 1518-1520.
8. DRENTH JP, HAAGSMA CJ, MEER JW VAN DER. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. International Hyper-IgD Study Group. *Med Baltim*, 1994;73:133-144.
9. DRENTH JP, BOOM BW, TOONSTRA J *et al*. Cutaneous manifestations and histologic findings in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. International Hyper IgD Study Group. *Arch Dermatol*, 1994;130:59-65.
10. HOFFMAN HM, WANDERER AA, BROIDE DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:615-620.
11. PERONI A, COLATO C, ZANONI G *et al*. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:557-570; quiz 571-572.

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



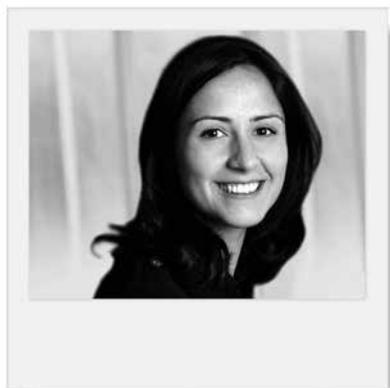
## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

# Autres maladies auto-inflammatoires avec atteinte cutanée prépondérante

**RÉSUMÉ:** Les maladies auto-inflammatoires (MAI) se caractérisent par des épisodes récurrents d'inflammation clinique pouvant toucher potentiellement tous les organes en particulier la peau, les articulations, le tube digestif et les yeux. L'atteinte cutanée, présente dans la plupart de ces pathologies, a une grande valeur diagnostique et est parfois difficile à traiter.

Récemment, une classification des MAI a été proposée, séparant les différents syndromes essentiellement selon le type d'atteinte cutanée associée: rash maculopapuleux non spécifique, urticaire neutrophilique, atteinte cutanée granulomateuse, atteinte pustuleuse, dermatose neutrophilique atypique. Les manifestations dermatologiques des fièvres récurrentes héréditaires ayant été traitées précédemment, nous allons décrire les autres MAI avec atteinte cutanée prépondérante.



→ **M. PIRAM**

Service de Rhumatologie pédiatrique,  
Centre de référence des maladies  
auto-inflammatoires rares,  
Hôpital de Bicêtre,  
LE KREMLIN-BICÊTRE.

**L**es maladies auto-inflammatoires (MAI) sont des pathologies liées à une dérégulation de l'immunité innée et sont responsables d'accès inflammatoires intermittents touchant principalement la peau, les yeux, les séreuses et l'appareil musculosquelettique.

La reconnaissance de l'atteinte cutanée, parfois très caractéristique, permet au dermatologue d'être un acteur majeur dans le diagnostic de ces pathologies. Les maladies prototypes, décrites dès 1997, sont les fièvres récurrentes héréditaires.

Depuis, le spectre des MAI s'est élargi et inclut de nombreuses pathologies avec atteinte cutanée. En 2013, Almeida De Jesus et Goldbach-Mansky [1] ont proposé une classification des MAI basée sur les caractéristiques dermatologiques (**tableau I**).

Les deux premières catégories ayant été traitées précédemment, nous allons décrire brièvement quelques-unes des autres pathologies.

### Syndromes avec atteinte cutanée granulomateuse

Les arthrites granulomateuses pédiatriques (PGA), regroupant le syndrome de Blau et la sarcoïdose à début précoce, sont dues à des mutations autosomiques dominantes en gain de fonction dans le gène *NOD2/CARD15* [2] situé sur le chromosome 16 et impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Crohn. Historiquement, le terme de syndrome de Blau était utilisé pour les cas familiaux et celui de sarcoïdose à début précoce pour les cas sporadiques. L'identification de mutations identiques a permis de classer ces deux maladies en une seule et même entité.

La maladie se caractérise par une inflammation granulomateuse touchant les yeux (uvéïte chronique), les articulations (polyarthrite), la peau, et débute avant l'âge de 4 ans. Une fièvre peut être associée, et d'autres organes peuvent être atteints. L'atteinte cutanée, souvent la première manifestation de la maladie, se caractérise par une éruption érythéma-

# LE DOSSIER

## Maladies auto-inflammatoires

Catégories	Pathologies
Fièvres périodiques accompagnées d'un rash maculopapuleux non spécifique et de douleurs abdominales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fièvre méditerranéenne familiale (FMF).</li> <li>● Déficit en mévalonate kinase (MKD).</li> <li>● Syndrome périodique associé au récepteur du TNF (TRAPS).</li> </ul>
Syndromes associés à une urticaire neutrophilique = cryopyrinopathies.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Urticaire familiale au froid (FCAS).</li> <li>● Syndrome de Mücke-Wells (MWS).</li> <li>● Syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA), également nommé maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (NOMID).</li> </ul>
Syndromes avec atteinte cutanée granulomateuse.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Syndrome de Blau, sarcoïdose à début précoce.</li> </ul>
Syndromes avec atteinte cutanée pustuleuse et fièvre récurrente ou prolongée.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine 1 (DIRA).</li> <li>● Déficit du récepteur antagoniste de l'interleukine 36 (DITRA).</li> <li>● Syndrome Majeed.</li> <li>● Syndrome arthrite pyogénique stérile, <i>pyoderma gangrenosum</i> et acné (PAPA).</li> <li>● Maladie inflammatoire du tube digestif à début précoce (EO-IBD).</li> <li>● Psoriasis médié par CARD14 (CAMPS).</li> </ul>
Syndromes avec dermatose neutrophilique atypique dus à une anomalie du protéasome.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dermatose neutrophilique atypique chronique avec lipodystrophie et fièvre (CANDLE).</li> <li>● Syndrome de Nakajo-Nishimura.</li> <li>● Syndrome associant contracture et atrophie musculaires, anémie microcytaire et lipodystrophie (JMP).</li> </ul>
Syndromes associant auto-inflammation et déficit immunitaire.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HOIL deficiency.</li> <li>● Syndrome PLAID.</li> <li>● Syndrome APLAID.</li> </ul>

TABLEAU 1 : Classification des MAI (d'après Almeida De Jesus et Goldbach-Mansky [1]).

teuse maculeuse ou micropapuleuse finement squameuse d'allure ichtyosiforme [3]. La biopsie cutanée montre un infiltrat inflammatoire dermique granulomateux sans nécrose caséuse. Le traitement optimal n'est pas codifié ; les atteintes parfois très sévères sont traitées par bolus de corticoïdes, immunosuppresseurs, biothérapies (TNF ou anti-IL1) ou chirurgie.

### Syndromes avec atteinte cutanée pustuleuse et fièvre

#### 1. DIRA (*deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist*)

Décrite en 2009, la mutation homozygote du récepteur antagoniste de l'IL1 résulte

en une protéine tronquée non sécrétée, n'ayant plus le pouvoir d'inhiber les puissantes cytokines pro-inflammatoires IL1 $\alpha$  et IL1 $\beta$ . La maladie se caractérise par une pustulose néonatale, une ostéomyélite et une périostite. L'atteinte cutanée, très précoce (0-2 mois) a un aspect clinique et anatomopathologique de psoriasis pustuleux, résistant aux dermocorticoïdes [4]. L'atteinte osseuse se manifeste par des gonflements articulaires et des douleurs à la mobilisation. Les patients sont apyrétiques ou peu fébriles, mais ont une élévation nette des marqueurs biologiques de l'inflammation. Le traitement par anti-IL1 (anakinra) a une efficacité spectaculaire, améliorant aussi bien l'atteinte cutanée qu'osseuse [4].

#### 2. Syndrome DITRA (*deficiency of the interleukin-36-receptor antagonist*)

Le DITRA (fig. 1) est une maladie autosomique récessive due à une mutation du gène *IL36RN* codant pour le récepteur antagoniste de l'IL36 et responsable d'une production élevée de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL8 ou les interleukines 36, membres de la famille de l'interleukine 1, surexprimées dans la peau des sujets atteints.

La maladie a été décrite en 2011 [5] chez 16 membres de 9 familles tunisiennes souffrant de psoriasis pustuleux généralisé. La maladie s'était déclarée durant la première décennie dans 3/4 des cas. Tous avaient une éruption diffuse érythémateuse plus ou moins squameuse, rapidement pustuleuse, évoluant par poussées et accompagnée de fièvre élevée, d'asthénie et d'un syndrome inflammatoire biologique. La maladie se complique fréquemment d'infections cutanées ou de sepsis. La prise en charge thérapeutique est difficile et fait appel à des traitements systémiques.

#### 3. Syndrome de Majeed

Le syndrome de Majeed est une pathologie rare, autosomique récessive, due à la mutation du gène *LPIN2*, localisé sur le chromosome 18, dont la fonction est mal connue [6]. La maladie est caractérisée par une triade : ostéomyélite récurrente multifocale à début néonatal, anémie congénitale dysérythropoïétique, dermatose neutrophilique en particulier syndrome de Sweet. Une éruption pustuleuse psoriasiforme et une fièvre récurrente complètent souvent le tableau. L'efficacité des traitements anti-IL1 suggère que la pathogenèse de la maladie est médiée par l'interleukine 1.

#### 4. Syndrome PAPA

Le syndrome PAPA, décrit en 1997 [7], est un acronyme pour *pyoderma gangrenosum*, arthrite pyogénique et acné. Il s'agit d'une MAI autosomique



**FIG. 1 :** Nourrisson de 3 mois atteint de syndrome DITRA (A). Notez l'éruption érythémateuse squameuse diffuse et les lésions pustuleuses (B).

dominante due à des mutations du gène *PSTPIP1/CD2BP1*, situé sur le chromosome 15, responsables d'une hyperphosphorylation de la protéine PSTPIP1 altérant son interaction avec la pyrine au sein de l'inflammasome et participant à l'hypersécrétion d'IL1 $\beta$ . La maladie se déclare dans l'enfance par des poussées récurrentes d'arthrites douloureuses ; l'atteinte cutanée est plus tardive. En l'absence de traitement, la maladie se complique de cicatrices cutanées inesthétiques et de destruction articulaire progressive. Les anti-IL1 et les anti-TNF, efficaces sur l'inflammation articulaire et les ulcérations cutanées, sont inefficaces sur l'acné sévère associée.

Les syndromes PASH (*pyoderma gangrenosum*, acné, hidradénite suppurée)

et PAPASH (arthrite pyogénique, *pyoderma gangrenosum*, acné, hidradénite suppurée), décrits en 2012 et 2013, se rapprochent cliniquement du syndrome PAPA [8, 9].

### Syndromes avec dermatose neutrophilique atypique dus à une anomalie du protéasome

L'acronyme CANDLE, proposé en 2010 par Torrelo *et al.* [10], décrit une dermatose neutrophilique atypique chronique avec lipodystrophie et température élevée. La maladie se caractérise par l'apparition, dans les premiers mois de vie, d'une fièvre prolongée et de plaques érythémato-violacées annulaires, diffuses, évoluant par poussées et disparaissant en quelques semaines avec une évolution ecchymotique (fig. 2). Au niveau des mains, les lésions prédominent en regard des articulations interphalangiennes. Sont également associés un érythème et un œdème périorbitaires, un épaississement des lèvres et une lipodystrophie de prédominance faciale et d'installation progressive ainsi qu'un retard de croissance statur pondérale, une hépatosplénomégalie, une atteinte articulaire et ophtalmologique. Cette description est à rapprocher du syndrome JMP (*joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy*) [11] et du syndrome de Nakajo-Nishimura, rapporté au Japon depuis plusieurs décennies [12], qui se complique de contractures articulaires et d'anomalies cardiaques avec mort subite.

Ces syndromes ont en commun des mutations du gène *PSMB8* codant pour la sous-unité inductible  $\beta 5$  du protéasome, voué à se transformer en immunoprotéasome après stimulation par l'interféron. L'immunoprotéasome a un rôle dans le maintien de l'homéostasie cellulaire en dégradant les protéines cellulaires



**FIG. 2 A ET B :** Lipodystrophie du haut du corps et lésions érythémato-violacées chez une petite fille atteinte du syndrome CANDLE (collection Unité de Dermatologie pédiatrique, CHU de Bordeaux).

endommagées. Une anomalie de fonction de l'immunoprotéasome pourrait être responsable d'une accumulation de protéines endommagées, favorisant un stress cellulaire et la production d'interféron. Aucun traitement n'a actuellement fait preuve de son efficacité. Des agents bloquant le signal de l'interféron (inhibiteurs de JAK) sont à l'essai.

### Syndromes associant auto-inflammation et déficit immunitaire

Trois maladies monogéniques auto-inflammatoires associées à un déficit immunitaire ont été décrites ces deux dernières années [1]. Deux d'entre elles sont dues à des mutations dominantes du gène *PLCG2*:

– le syndrome PLAID (*PLC $\gamma$ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation*) donne une urticaire au froid, une auto-immunité et une susceptibilité aux infections ;

## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

– le syndrome APLAID (*autoinflammation and PLC $\gamma$ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation*) associe plaques érythémateuses et lésions vésiculo-pustuleuses récurrentes, arthralgies, érosions de la cornée, pneumopathie interstitielle, et se complique d'infections sinopulmonaires récidivantes;

– la troisième pathologie, autosomique récessive, concerne des mutations dans le gène *HOIL* et est responsable d'une fièvre récurrente à début précoce avec hépatosplénomégalie, diarrhée chronique, eczéma érythrodermique, cardiomyopathie et infections à répétition.

### Bibliographie

1. ALMEIDA DE JESUS A, GOLDBACH-MANSKY R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*, 2013;147:155-74.
2. MICELI-RICHARD C, LESAGE S, RYBOJAD M *et al.* CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet*, 2001;29:19-20.
3. WOUTERS CH, MAES A, FOLEY KP *et al.* Blau syndrome, the prototypic auto-inflammatory granulomatous disease. *Pediatr Rheumatol*, 2014;12:33.
4. MINKIS K, AKSENTJEVICH I, GOLDBACH-MANSKY R *et al.* Interleukin 1 receptor antagonist deficiency presenting as infantile pustulosis mimicking infantile pustular psoriasis. *Arch Dermatol*, 2012;148:747-752.
5. AKSENTJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ *et al.* An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360:2426-2437.
6. FERGUSON PJ, CHEN S, TAYEH MK *et al.* Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed syndrome). *J Med Genet*, 2005;42:551-557.
7. LINDOR NM, ARSENAULT TM, SOLOMON H *et al.* A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc*, 1997;72:611-615.
8. MARZANO AV, TREVISAN V, GATTORNO M *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.
9. BRAUN-FALCO M, KOVNERYSTYY O, LOHSE P *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.
10. TORRELO A, PATEL S, COLMENERO I *et al.* Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:489-495.
11. GARG A, HERNANDEZ MD, SOUSA AB *et al.* An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95:E58-E63.
12. KANAZAWA N. Nakajo-Nishimura syndrome: an autoinflammatory disorder showing pernio-like rashes and progressive partial lipodystrophy. *Allergol Int*, 2012;61:197-206.

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

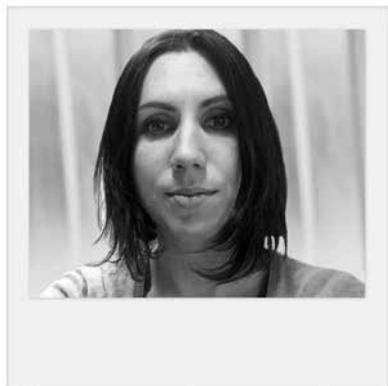
## LE DOSSIER

## Maladies auto-inflammatoires

# Maladies auto-inflammatoires et psoriasis

**RÉSUMÉ:** Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique polymorphe. Il s'agit d'une maladie multifactorielle faisant intervenir des facteurs environnementaux et une réaction immunitaire excessive chez des sujets présentant une prédisposition génétique.

Récemment, l'analyse immunogénétique des formes pustuleuses aiguës généralisées de transmission autosomale récessive a amené à reconsidérer la place du psoriasis au sein des maladies auto-inflammatoires, c'est-à-dire des maladies systémiques présentant des anomalies génétiques des voies de l'immunité innée. Les formes polygéniques comme le psoriasis en plaques pourraient également s'intégrer dans ces syndromes.



→ E. SBIDIAN

Service de Dermatologie,  
CIC-thérapeutique, Hôpitaux  
universitaires Henri-Mondor,  
CRÉTEIL.

**L**e psoriasis est une maladie inflammatoire chronique fréquente qui touche préférentiellement la peau et les articulations. C'est une maladie multifactorielle qui fait intervenir des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique polygénique, avec plusieurs loci de susceptibilité (PSORS1 à 10) [1]. Les anomalies précises et notamment les gènes impliqués ne sont pas tous identifiés.

Le psoriasis en plaque de type I (familial à début précoce représentant 75 % des patients) est associé dans 30 à 50 % des cas à PSORS1 (et notamment l'allèle de susceptibilité HLA-Cw\*0602), alors qu'il n'est pas associé au psoriasis de type II (sporadique à début tardif). Récemment, une mutation unique a été identifiée dans le domaine CARD14 (*caspase recruitment domain 14*) d'une famille européenne et d'une famille taïwanaise, avec une transmission mendélienne du psoriasis. Cette mutation "gain de fonction" entraîne une *upregulation* de la voie NF-KB et d'autres gènes activateurs de psoriasis dans les kératinocytes [2].

Les phénotypes cutanés du psoriasis [3] sont variés ; il s'agit d'une maladie poly-

morphe. On distingue le psoriasis en plaques (forme la plus fréquente : 80 % des patients) localisé ou diffus principalement développé sur les coudes, les genoux, les tibias, l'ombilic, la région lombo-sacrée et le scalp (zones "bastion"). Les plaques peuvent également atteindre les zones séborrhéiques du visage (sébo-psoriasis) et les plis (psoriasis inversé).

On distingue également les autres formes diffuses ou sévères de psoriasis comme le psoriasis en gouttes (lésions érythémato-squameuses infracentimétriques prédominant sur le tronc et la racine des membres, survenant de façon aiguë après une infection ORL virale ou bactérienne et évoluant sur 3 à 4 mois [4]). Cette forme clinique est très nettement associée au phénotype HLA-Cw\*0602 [1].

Le psoriasis érythrodermique est également une forme diffuse avec une extension des lésions à plus de 90 % de la surface corporelle. Enfin, les psoriasis pustuleux constituent une forme diffuse et parfois extrêmement sévère du psoriasis. La pustulose palmoplantaire, fréquente chez les femmes tabagiques à partir de 40 ans est caractérisée par des

## LE DOSSIER

# Maladies auto-inflammatoires

plaques érythémateuses, une hyperkératose et des pustules aseptiques. Elle n'est pas associée au phénotype HLA-Cw\*0602, mais une histoire familiale ou personnelle de psoriasis en plaques est retrouvée dans 20 % des cas [5].

L'acrodermatite continue d'Hallopeau est une éruption pustuleuse chronique, développée sur l'extrémité des doigts et des orteils suite à un traumatisme. L'atteinte de la matrice et du lit de l'ongle entraîne une onychodystrophie, voire une anonychie. Une ostéolyse distale de la dernière phalange peut être observée. L'atteinte peut être limitée aux doigts ou s'étendre vers les dos des mains, les avant-bras et les pieds. L'évolution vers une forme pustuleuse généralisée de psoriasis est possible. L'acrodermatite continue est plus fréquemment observée chez les femmes à partir de 40 ans [6].

Enfin, le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) inclut la forme aiguë érythrodermique (de Von Zumbusch), forme sévère mettant en jeu le pronostic vital et la forme annulaire (type Milian Katchoura) subaiguë ou chronique d'évolution favorable (**fig. 1**). Le PPG de von Zumbusch est caractérisé par des poussées successives, associant une altération de l'état général marquée avec une fièvre élevée, une érythrodermie avec peau inflammatoire et douloureuse surmontée de multiples pustules aseptiques. Le facteur déclenchant est le plus souvent un épisode infectieux [7].



**Fig. 1:** Poussée de psoriasis pustuleux.

### Physiopathologie

Le modèle actuellement proposé pour la physiopathologie du psoriasis, chez des sujets génétiquement prédisposés, est une réaction immunitaire inflammatoire contre des auto-antigènes de la peau déclenchée par des stimuli externes, dans laquelle les cellules dendritiques et les lymphocytes T jouent un rôle central [3, 8, 9]. Leurs interactions entraînent la libération de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance déclenchant à la fois la prolifération et la différenciation anormale de kératinocytes, mais aussi l'angiogénèse. L'activation persistante de ces cellules aboutit à la chronicisation des lésions de psoriasis.

### Maladies auto-inflammatoires monogéniques et psoriasis

Récemment, l'analyse immunogénétique des formes pustuleuses généralisées de von Zumbusch a amené à reconsidérer la place du psoriasis au sein des maladies auto-inflammatoires (maladies systémiques présentant des anomalies génétiques des voies de l'immunité innée). En effet, le syndrome DITRA (*deficiency of interleukin-36 receptor antagonist*) a initialement été caractérisé dans des formes familiales de PPG de transmission autosomale récessive [10] puis dans des formes sporadiques [11]. Il s'agit d'une maladie causée par des mutations de l'antagoniste du récepteur de l'IL36, appartenant à la famille de l'interleukine 1, entraînant une augmentation de la production des protéines de l'inflammation innée notamment de l'IL8 et du TNF $\alpha$ .

Un autre syndrome appartenant aux maladies auto-inflammatoires présente des caractéristiques cutanées similaires. Il s'agit du syndrome DIRA (*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*), décrit en 2009 et transmis de manière autosomale récessive. Il est causé par des muta-

tions du récepteur antagoniste de l'IL1, résultant en une activation incontrôlée de la production d'IL1 $\alpha$  et IL1 $\beta$  [12]. Le syndrome est caractérisé par une pustulose cutanée généralisée, une ostéomyélite multifocale, une périostite ainsi que des malformations osseuses se manifestant immédiatement après la naissance.

Enfin, une mutation unique dans le domaine CARD14 (*caspase recruitment domain 14*) a été rapportée dans une forme monogénique infantile de PPG appelé le syndrome CAMPS (*CARD-mediated pustular psoriasis*). Cette mutation entraîne une augmentation du niveau de transcrits de la voie NF-KB et d'autres gènes activateurs de psoriasis dans les kératinocytes (IL8, IL36...) [2].

### Au-delà des formes monogéniques, les formes polygéniques multifactorielles

Le point commun de ces trois syndromes auto-inflammatoires est la présence chez les patients d'une dermatose constituée de lésions pustuleuses neutrophiliques aseptiques. Ces syndromes auto-inflammatoires neutrophiliques monogéniques incluent d'autres dermatoses neutrophiliques (en particulier le *pyoderma gangrenosum* dans le cadre du PAPA (*pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*) ou du PASH (*pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome*)).

On pourrait également inclure certaines formes de maladie polygénique comme la maladie de Crohn, les spondylarthropathies, la maladie de Behçet et le psoriasis en plaques. Les arguments suggérant la pertinence de ce regroupement nosologique sont multiples. Il existe une prédisposition génétique puisque ces affections peuvent être associées chez un même individu ou dans une même famille avec une fréquence qui n'est pas liée au hasard (*pyoderma gangrenosum* et maladie de

Crohn, maladie de Crohn et psoriasis ou spondylarthropathies). Il existe des manifestations communes systémiques (fièvre), dermatologiques (pustulose aseptique clinique ou histologique) et articulaires caractérisées par la présence de polynucléaires neutrophiles.

Le psoriasis en plaques partage des caractéristiques communes aux PPG (présence d'un infiltrat neutrophilique dermique, association des deux formes chez un même patient), renforçant l'intérêt d'explorer la piste des mécanismes responsables de la dérégulation des réponses immunitaires innées chez ces patients. En effet, une meilleure compréhension de la physiopathologie du psoriasis ouvrirait la voie de nouvelles thérapeutiques.

### Bibliographie

1. OKA A, MABUCHI T, OZAWA A et al. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol*, 2012;39:231-241.
2. JORDAN CT, CAO L, ROBERSON ED et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet*, 2012;90:796-808.
3. GRIFFITHS CE, BARKER JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 2007;370:263-271.
4. NALDI L, PELI L, PARAZZINI F et al. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2001;44:433-438.
5. ENFORS W, MOLIN L. Pustulosis palmaris et plantaris. A follow-up study of a ten-year material. *Acta Derm Venereol*, 1971;51:289-294.
6. SEHGAL VN, VERMA P, SHARMA S et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol*, 2011;50:1195-1211.
7. OHKAWARA A, YASUDA H, KOBAYASHI H et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol*, 1996;76:68-71.
8. LOWES MA, BOWCOCK AM, KRUEGER JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*, 2007;445:866-873.
9. NESTLE FO, KAPLAN DH, BARKER J. Psoriasis. *N Engl J Med*, 2009;361:496-509.
10. MARRAKCHI SGP, RENSHAW BR, PUEL A et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
11. ONOUFRIADIS A, SIMPSON MA, PINK AE et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet*, 2011;89:432-437.
12. AKSENTJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360:2426-2437.

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





## LASERS

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

# Pigmentation post-inflammatoire : un cap à passer, une étape à gérer



→ H. CARTIER<sup>1</sup>, T. FUSADE<sup>2</sup>,  
B. PUSEL<sup>3</sup>

**L**a pigmentation post-inflammatoire (PPI) est une situation classique après laser qu'il faut apprendre à prévenir et à gérer.

De nombreux paramètres interviennent dans sa genèse comme la situation anatomique notamment péri-orificielle, le phototype, le génétique, le type de laser et son paramétrage. Rien ne peut se faire évidemment sans une exposition à la lumière environnante, surtout les UV [1].

## L'utilisation d'écran solaire permet-il d'éviter les PPI ?

Wanitphakdeedecha *et al.* viennent de publier une revue de 30 patients traités par laser CO<sub>2</sub> fractionné (AcuPulse 10 mJ, densité 10 %) [2]. En proposant dès le premier jour du traitement un écran solaire SPF 60 *versus* vaseline

seule sur les deux côtés du visage pendant 7 jours suivis de 3 mois d'écran sur les deux faces, l'index érythémateux est comparable pour les deux bras à la différence de l'index mélanique. Celui-ci passe de 190 à 230 ( $p = 0,001$ ) pour le bras vaseline seule tandis que le bras écran ne change pas, l'index mélanique redevient équivalent (200 pour les deux bras) 2 semaines après la séance laser. Ce délai apparaît bien court pour parler de PPI, et ils nous semblait peut-être hâtif de conclure que l'écran est finalement peu utile, mais le contexte de l'étude et la petite série plaide plutôt pour le bon sens. Un écran UV reste indispensable car si tous les patients lambda ne feront pas de PPI, lorsqu'elle survient, cela prend du temps à la résorber, et ne pas le proposer pourrait être interprété comme un manquement à une prise en charge classique.

Prévenir n'est peut-être pas utile pour tous dans toutes les situations, mais inciter à appliquer un écran solaire, c'est éviter de se le voir reprocher.

## Les UV sont-ils les seuls à favoriser les PPI ?

Thierry Passeron et son équipe Inserm viennent de publier d'étonnantes données, surtout pour les praticiens qui utilisent les LED dans la phase de cicatrisation [3]. Tout d'abord, il faut rappeler que l'exposition à la lumière visible induit chez les sujets de phototype foncé une pigmentation plus marquée et plus durable que les UVA1 seuls [4]. On sait par ailleurs que les effets biologiques des longueurs d'onde du visible varient

selon les longueurs d'onde utilisées, leurs associations et leur proportion (livre de C. Noé sur les LED publié sous l'égide du Groupe Laser, édition 2014). Enfin, il a été montré que la longueur d'onde 630 nm pouvait induire *in vitro* la prolifération et la différenciation des mélanocytes.

T. Passeron compare du violet 415 nm, du rouge 630 nm et des UVB sur peau de sujets sains afin de déterminer la dose pigmentogène minimale. Il en ressort que :

- le violet induit une pigmentation plus intense chez les phototypes foncés ;
- le rouge n'induit ni pigmentation ni érythème ;
- les associations variables de violet et rouge ont été testées, montrant une pigmentation dose-dépendante pour le violet.

De plus, la pigmentation obtenue par le violet est plus intense et plus prolongée qu'avec les UVB à 1,5 de la DEM. À 3 mois, la pigmentation induite persiste tandis que l'érythème est moins important avec le violet par rapport aux UVB. Si on expose la peau à **lumière violette** au maximum des possibilités des LED testés (soit 87,5 J/cm<sup>2</sup>), cela équivaut à une exposition solaire estivale de 2 h 45. Or, 50 % de cette dose de violet (soit 43,8 J/cm<sup>2</sup>, soit 83 min) suffit pour induire une pigmentation similaire à une exposition de 1,5DEM UVB (25 à 45 min selon le phototype).

La photoprotection UV, en permettant des expositions plus prolongées, pourrait donc favoriser la pigmentation induite par le visible car elle ne couvre

## Pour mémoire

- Le risque de PPI est constant mais résolutif en 1 an maximum.
- Les UV et les ondes courtes comme le bleu-violet favorisent les PPI.
- Les dermocorticoïdes sont très utiles surtout en phase précoce de cicatrisation, mais aussi en phase tardive si l'érythème perdure au-delà de 6 semaines.
- Les topiques dépigmentants ou les *peelings* doux, ou les lasers fractionnés non ablatifs, sont utiles une fois la phase inflammatoire terminée.
- Aucun traitement préventif n'est utile hormis la mise au repos des mélanocytes avec une photoprotection efficace, *a fortiori* un écran minéral en attendant mieux.

pas le violet, en attendant que l'idée vienne aux oreilles d'un laboratoire de cosmétiques. Bien entendu, il faut éviter d'exposer les patients en phase de cicatrisation sous les LED de ces mêmes couleurs proches des UVA.

### Quels lasers et technologies apparentées peuvent induire une PPI ?

Toutes les sources photoniques peuvent provoquer une PPI, mais personne ne contredira le fait qu'utiliser un laser ablatif sur phototype foncé dans un pays ensoleillé expose davantage à ce risque.

>>> De nombreuses études évoquent, pour des phototypes III-IV, un risque après laser CO<sub>2</sub> de : **20 % d'érythème à M3 et 0 % à M6 et plus de 10 % de PPI à M6 et 0 % à 12 mois** [5]. Il faut bien différencier mélasma réveillé par le laser d'une PPI induite et ne pas hésiter d'examiner en wood et d'interroger les patients pour noter cette différence.

>>> En dehors des lasers ablatifs, les grands pourvoyeurs de PPI sont les **lasers nanosecondes** surtout pour les phototypes III et plus, avec une relation entre inflammation durable et PPI [6]. Le risque est bien supérieur (8 à 35 %), surtout pour des fluences au-delà de 2 J/cm<sup>2</sup>. Cliniquement, plus les bulles de gaz correspondantes à la vacuolisation des kératinocytes sont

blanches et perdurent (5 à 20 min), plus le risque augmente. De plus, le risque est plus important avec un laser déclenché dont les longueurs d'onde sont les plus courtes : 532 nm > 694 nm > 755 > 1064. Mais la longueur d'onde n'est pas la seule à mettre en cause, la fluence, le temps de tirs (5 ns > 20 > 50 ns) sont aussi importants. Il semble en tout cas que l'effet photo-mécanique joue un rôle majeur. Il est encore trop tôt pour savoir si les lasers picosecondes induisent moins de PPI que les nanosecondes. Il serait logique physiquement que cela soit le cas.

>>> Les **lasers vasculaires, épilatoires** peuvent induire des PPI, mais il s'agit de la conséquence de brûlures avec désépidermisation qui en général cèdent plus rapidement en quelques semaines, sauf s'il s'agit d'un mélasma révélé notamment au niveau du pourtour orbitaire et la lèvre supérieure.

>>> La **radiofréquence** induit des PPI avec des pièces à main de contact ou des microaiguilles de moins de 1 mm équivalentes aux micro-puits des lasers fractionnés ablatifs.

>>> Les **ultrasons focalisés** (hormis les PAM de surface à moins de 1,5 mm avec un mauvais contact sur la peau) ne donnent pas de PPI.

>>> Pour les **lasers non ablatifs fractionnés**, les PPI ont été rapportés par plu-

sieurs équipes, mais leur disparition est bien plus rapide spontanément qu'avec les lasers ablatifs ou déclenchés.

En 2006, Rox Anderson et son équipe avaient comparé le rubis déclenché avec un laser à colorant pulsé muni d'une pièce à main de compression pour effacer les lentigines sur des peaux asiatiques [7]. Il s'avérait que le risque de PPI était moins important avec le LCP quant au résultat... rien ne vaut un rubis qui est réputé pour être le plus hypochromiant des lasers déclenchés ! Il faut ajouter qu'il vaut mieux une PPI qu'une hypochromie cicatricielle, qui ne disparaîtra pas spontanément.

### Comment disparaît une PPI ?

La notion de temps est primordiale, et il ne faut pas avoir peur d'expliquer qu'il faut au moins 6 mois pour l'effacer et, dans les pires cas, il faudra plus d'une année. Mais il y a bien des moyens de réduire ce laps de temps. Il faut remarquer également que le délai d'apparition semble variable selon certains auteurs dans leurs études, en 1 à 2 semaines avec une résolution spontanée. Mais cela nous paraît plutôt une phase normale dans un processus cicatriciel et celle qui survient plus tardivement (ou masquée par l'érythème) au-delà des 6 semaines qui posera problème.

**Par ailleurs**, être préventif c'est choisir le laser adapté et pas seulement la fluence ou le temps de tir. Quelle influence attribuer à l'érythème inflammatoire ? Plus celui-ci perdure, plus on augmente le risque de PPI avec l'exposition solaire ? Pour les mélasmas, on observe ce phénomène vasculaire avec les mélanocytes exprimant des récepteurs de croissance endothéliale qui sont impliqués dans le processus de pigmentation. En ciblant la composante vasculaire du mélasma avec le laser à colorant pulsé, on induit une diminution de la stimulation des mélanocytes et une réduction du pourcentage

## LASERS

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

de rechute. Aussi, peut-on penser que plus la phase érythémateuse vasculaire/inflammatoire perdure, plus on augmente le risque de PPI.

### Quel traitement préventif peut-on proposer en amont ? Que peut-on faire en aval ?

Le plus simple est l'éloignement de l'influence solaire. On peut légitimement penser que proposer un écran solaire plutôt minéral mettrait au repos tout ce petit monde responsable des PPI.

#### 1. En amont du traitement inducteur, une prévention des PPI est-elle possible ?

Alster, en 1999, dans *Dermatologic Surgery*, avait étudié l'intérêt d'une préparation topique 2 semaines avant un resurfaçage au laser CO<sub>2</sub> afin de réduire l'incidence de la PPI : 100 patients (I-III) suivis à 3 mois, répartis en

- groupe 1 : crème AHA 10 % 2 fois/j (n = 25),
- groupe 2 : hydroquinone 4 % + tréti-noïne 0,025 % 2 fois/j (n = 25)
- et groupe 3 : aucun prétraitement (n = 50 témoins),

et conclure qu'il n'y avait au final aucune différence significative entre les trois groupes [8].

#### 2. Hormis la prévention solaire, y a-t-il d'autres solutions pour éviter une PPI ?

>>> Cheyasak en 2014 propose – pour minimiser le risque de PPI après laser CO<sub>2</sub> fractionné pour des cicatrices atrophiques post-acné – chez 40 patients de phototype IV de faire appliquer du clobétasol propionate 0,05 %, 2 jours de suite juste après la séance sur un côté suivi de vaseline 7 jours consécutifs *versus* vaseline seule. Au suivi des 3 mois, il rapporte 75 % de PPI côté vaseline seule *versus* 40 % avec stéroïde + vaseline. Il en est de même

pour l'index érythémateux, mais les deux index se linéarisent à la fin de la seconde semaine [9].

>>> Lee en 2008 a étudié le rôle préventif des antioxydants et notamment la vitamine C. La mélanogénèse résulte de la conversion enzymatique de la tyrosine en pigments de mélanine ; l'acide ascorbique a la capacité d'inhiber la synthèse de la peroxydase et donc de mélanine, pour faire court. Il a d'abord effectué une iontophorèse de vitamine C sur le visage pour prévenir les PPI après laser sur des mélasmas. Il faut aimer le risque, mais dans son seul cas rapporté, il ne note aucune amélioration après une douzaine de traitements topiques. Cependant, lorsqu'il passe la vitamine C par voie veineuse, le résultat (en tout cas sur photos) devient plus probant [10].

### En cas de PPI, que faut-il faire ?

>>> Lorsqu'un traitement a déclenché une PPI, il n'est jamais facile de proposer un laser pour "réparer" la gêne... Mais on le verra plus tard, c'est possible.

>>> L'hydroquinone, l'acide kojique, la vitamine C, etc. sans compter les *peelings* doux, sont nécessaires ; mais attention à l'effet pro-inflammatoire qui peut parfois pérenniser la PPI. C'est le temps qui joue en notre faveur... et la patience du patient. Dans notre expérience, ce sont les dermocorticoïdes, les plus utiles, classe 1 ou 2 dans les 15 premiers jours puis relais avec une classe 3 ou 4 sur quelques semaines. L'usage des LED à défaut des ondes courtes (pas le bleu-violet !) est utile pour faire patienter quand on a rien à proposer, mais aussi pour ceux qui en disposent avec le rouge, orange et les infrarouges. Bien sûr, chacun d'entre nous aura sa potion magique ou des cosmétiques pro-cicatrisants à sa disponibilité. Les topiques gras sont utiles dans les premiers jours pour avoir une occlusion, mais il faut ensuite passer à des crèmes

puis des émulsions de plus en plus fluides tout en expliquant la nécessité des écrans totaux, ou peut-être même avec prudence d'une crème vasoconstrictrice qui diminuera l'indice érythémateux ?

Si on veut bien se rappeler la théorie de la photothermolysé sélective décrite par Anderson et Parrish, si l'énergie d'une longueur d'onde spécifique est délivrée dans une période de temps plus courte que le temps de relaxation thermique (TRT) du chromophore cible, elle est confinée à la cible et provoque moins de dommages par diffusion thermique.

Un laser doit émettre une longueur d'onde qui doit être la mieux absorbée par le chromophore que l'on cherche à atteindre. Le ciblage sélectif de la mélanine décroît entre 630 et 1 100 nm. À cette dernière valeur, même si l'absorption de la mélanine est moindre, il existe une bonne pénétration dans la peau et une absorption préférentielle par rapport à l'oxyhémoglobine.

Pour les longueurs d'onde plus courtes (< 600 nm), les dommages induits aux mélanosomes nécessitent des fluences d'énergie plus faibles que pour les longueurs d'onde plus longues (> 600 nm), qui pénètrent plus profondément mais ont besoin de plus d'énergie pour provoquer des dommages mélanosomiques.

Le temps d'impulsion influence aussi, sachant que le TRT de la mélanine étant d'environ 250 à 1 000 ns, il faudra un temps de pulse inférieur à la microseconde pour une destruction sélective des mélanosomes : de plus longues durées d'impulsion dans le domaine des millisecondes ne semblent pas provoquer de dommage suffisant.

Ainsi, paradoxalement, les lasers déclenchés sont proposés pour réduire les PPI alors qu'ils peuvent en induire !

Avec un laser déclenché rubis, Taylor et Anderson ont traité 8 patients

atteints de mélasma ou PPI (40 ns) à des fluences de 1,5 à 7,5 J/cm<sup>2</sup>, et n'ont observé aucune amélioration [11]. Tafazzoli *et al.* obtiennent des résultats différents puisqu'ils ont observé, toujours avec le rubis, 75-100 % d'amélioration chez 58 % des patients ayant une PPI post-sclérothérapie. Il faut nuancer ce bénéfice relatif car ces pigmentations ne font pas seulement appel au seul mécanisme de mélanogenèse mais aussi à une extravasation d'hémoglobine chargée en fer [12].

Cho *et al.* ont traité des PPI chez 3 patients avec un laser Nd:YAG déclenché à 1064 nm pour des fluences de 1,9 à 2,6 J/cm<sup>2</sup> et cinq séances, et ont rapporté de bons résultats [13].

On citera les 2 cas de PPI traitée par laser à vapeur de cuivre 578/511 et LED sur le visage de patientes asiatiques avec un résultat photographique certain, mais la rareté du dispositif disponible en France tient pour le moment de l'anecdote [14].

Les lasers fractionnés non ablatifs semblent être une alternative plus crédible au traitement des PPI avec un risque mesuré. Ainsi, Katz *et al.* rapportent une réduction de plus de 95 % pour une hyperpigmentation post-traumatique (1 550 nm-880-1 100 MTZ/cm<sup>2</sup>) après trois séances [15]. Rukhsar *et al.* note une amélioration de PPI induites par resurfacement par laser CO<sub>2</sub> (1 550 nm/2 000-3 000 MTZ/cm<sup>2</sup>) en cinq séances étalés sur 2 mois, sans effet secondaire [16].

## Conclusion

La pigmentation post-inflammatoire est un phénomène que le praticien redoute. Le temps est le facteur primordial, ce qui n'est pas toujours simple à expliquer au patient souvent en demande de résultat rapide et sans risque. La PPI est un effet attendu mais pas secondaire, c'est tout la nuance dans le propos qu'il faudra tenir.

## Bibliographie

- MUNNOCH *et al.* Post laser hyperpigmentation and occupational ultraviolet radiation exposure. *Br J Plast Surg*, 2000;53:259-261.
- WANITPHAKDEEDECHA *et al.* The use of sunscreen starting on the first day after ablative fractional skin resurfacing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1522-1528. doi: 10.1111/jdv.12332. Epub 2013 Dec 10.
- DUTEIL L, PASSERON T *et al.* Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment cell & Melanoma Research*; 2014;27:822-826.
- MAHMOUD BH, RUVOLO E, HEXSEL CL *et al.* Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol*, 2010;130:2092-2097.
- GOH CL *et al.* Laser skin resurfacing treatment outcome of facial scars and wrinkles in Asians with skin type III/IV with the Unipulse CO<sub>2</sub> laser system. *Singapore Med J*, 2002;43:28-32.
- EIMPUNTH S, WANITPHAKDEEDECHA R, MANUSKIATTI W. A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in Asians. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:7-18.
- KONO T, MANSTEIN D, CHAN HH *et al.* Q-Switched Ruby Versus Long-Pulsed Dye Laser Delivered With Compression for Treatment of Facial Lentiginosities in Asians. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2006;38:94-97.
- ALSTER TS. Effect of pretreatment on the incidence of hyperpigmentation following cutaneous CO<sub>2</sub> laser resurfacing. *Dermatol Surg*, 1999;25:15-17.
- CHEYASAK N. Topical Corticosteroids Minimise the Risk of Postinflammatory Hyperpigmentation After Ablative Fractional CO<sub>2</sub> Laser Resurfacing in Asians. *Acta Derm Venereol*, 2014 May 23.
- ROKHSAR CK, CIOCON DH. Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation after carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg*, 2009;35:535-537
- TAYLOR CR, ANDERSON RRJ. Ineffective treatment of refractory melasma and postinflammatory hyperpigmentation by Q-switched ruby laser. *Dermatol Surg Oncol*, 1994;20:592-597.
- TAFAZZOLI A, ROSTAN EF, GOLDMAN MP. Q-switched ruby laser treatment for postsclerotherapy hyperpigmentation. *Dermatol Surg*, 2000;26:653-656.
- KIM S, CHO KH. Treatment of facial postinflammatory hyperpigmentation with facial acne in Asian patients using a Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Dermatol Surg*, 2010; 36:1374-1380.
- PARK KY *et al.* Combined treatment with 578-/511-nm copper bromide laser and light-emitting diodes for post-laser pigmentation: a report of two cases. *Dermatol Ther*, 2014;27:121-125.
- KATZ TM, GOLDBERG LH, FIROZ BF *et al.* Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation. *Dermatol Surg*, 2009;35: 1844-1848.
- ROKHSAR CK, CIOCON DH. Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation after carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg*, 2009;35:535-537.

<sup>1</sup> Centre Médical Saint-Jean, ARRAS.

<sup>2</sup> Cabinet de Dermatologie, PARIS.

<sup>3</sup> Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

SCIENCE. RESULTS. TRUST

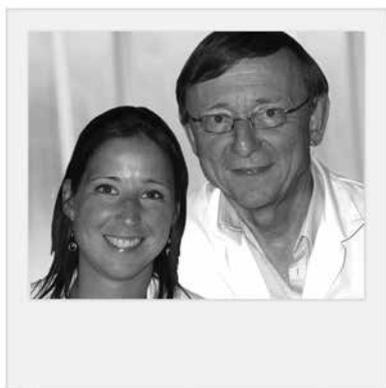
SYNERON CANDELA®

# Dermatites des mains d'origine professionnelle : pièges et difficultés

**RÉSUMÉ :** Les dermatites des mains d'origine professionnelle sont des réactions cutanées inflammatoires provoquées par des facteurs déclenchants externes bien définis.

Certaines zones corporelles sont plus fréquemment concernées que d'autres par ces dermatites exogènes. Les mains constituent ainsi un site particulièrement vulnérable au développement de ces affections en raison des multiples produits, naturels ou synthétiques, manipulés au cours de nos activités quotidiennes et professionnelles.

Le rôle du dermatologue est déterminant, et visera à apprécier la responsabilité respective des différents agents en contact avec notre peau et parfois intriqués de façon complexe dans un cas déterminé.



→ **D. TENNSTEDT, A. HERMAN,**  
**S. ROUSSEL**  
Cliniques universitaires Saint-Luc,  
BRUXELLES, BELGIQUE

Le pourcentage des dermatites des mains d'origine professionnelle serait en diminution grâce à l'instauration de diverses mesures de prévention. Toutefois, de nouveaux allergènes apparaissent constamment dans l'environnement professionnel suite à la diversification des procédés industriels. La méconnaissance du potentiel allergénique de ces molécules entraîne une absence de méfiance du personnel en contact avec celles-ci. De nouveaux eczémats de contact des mains sont donc fréquemment décrits. Cette branche de la dermatologie est ainsi en perpétuel renouvellement et nécessite une remise à jour régulière des connaissances allergologiques de tout dermatologue.

## Expressions cliniques [1-3]

Une anamnèse détaillée sur l'environnement et les activités du patient est impérative pour identifier l'agent causal. Les divers topiques déjà appliqués doivent de même être mentionnés.

Il importe de distinguer trois affections principales :

- la dermatite de contact irritative,
- l'eczéma de contact allergique,
- la dermatite de contact aux protéines.

La dermatite de contact irritative ainsi que la dermatite de contact aux protéines n'entrent pas dans la définition de l'eczéma *stricto sensu*, mais des similitudes anatomocliniques nous incitent à les aborder dans cette revue générale des dermatites des mains d'origine professionnelle.

### 1. Dermatite de contact irritative [4, 5] (fig. 1 à 5)

La dermatite d'irritation est une altération de la barrière cutanée sans composante immunologique, liée à l'application sur la peau d'une substance irritante.

Elle se situe très précisément sur les régions qui ont été en contact direct avec cette substance et ne s'étend pas à distance. L'intensité des effets délétères du produit varie en fonction de son pouvoir irritatif (voire caustique), du site cutané atteint, de la fréquence et de la durée des applications.



**FIG. 1:** Dermatite d'irritation chez un agent de nettoyage : dos de la main atteint, limites nettes.



**FIG. 2:** Dermatite d'irritation (même patient que fig. 1) : paume épargnée, poignet atteint, limites nettes.



**FIG. 3:** Dermatite d'irritation chez une coiffeuse : allure "d'eczéma craquelé".



**FIG. 4:** Idem, fort grossissement.



**FIG. 5:** Dermatite d'irritation chronique chez un tourneur (utilisation de fluides de coupe).

>>> **La dermatite d'irritation aiguë** survient dès le premier contact avec une substance caustique telle que des solvants ou des agents fortement acides ou alcalins, suite à des mesures protectrices inadéquates. Des maculopapules et des placards érythémateux, parfois parsemés de vésiculobulles, se développent, accompagnés de prurit ou de douleur. Le stade de brûlure chimique du premier degré est parfois atteint.

>>> **La dermatite d'irritation chronique** est due à l'agression répétée ou prolongée de la peau par des irritants mineurs. Elle affecte les mains de différentes façons :

- sécheresse intense avec fine desquamation du dos des mains et parfois hyperkératose,
- pulpites digitales d'usure,
- crevasses profondes et douloureuses, siégeant sur les paumes et les pulpes des doigts.

Les ménagères et le personnel d'entretien, les coiffeurs ou coiffeuses sont particulièrement concernés par ce problème. La dermatite d'irritation est souvent multifactorielle : le contact permanent avec des irritants (savons, détergents, shampooings, etc.) se combine aux microtraumatismes, à l'exposition au froid et à l'humidité. Diverses huiles, graisses et hydrocarbures de la vie professionnelle sont aussi respon-

sables de ce type de dermatite. Des facteurs endogènes interviendraient en plus pour expliquer la susceptibilité individuelle aux agressions dont la xérose cutanée, la transpiration et le terrain atopique.

## 2. Eczéma de contact allergique [5, 6] (fig. 6 à 11)

La classification des différentes formes cliniques est complexe car elle peut s'envisager selon le stade du processus eczémateux, ou selon la topographie précise des lésions des mains.

Les caractéristiques cliniques de l'eczéma reflètent une séquence dynamique de modifications inflammatoires de l'épiderme et des structures dermiques sous-jacentes. La succession des signes cutanés comporte l'apparition d'érythème et d'œdème, 5 à 7 jours après le contact allergisant ou dans les 24 à 48 heures en cas de réintroduction. Des vésicules claires se forment ensuite et confluent parfois en bulles de dimension variée. Cet eczéma aigu s'assèche progressivement ou évolue vers la rupture des vésicules, laissant de petites exulcérations punctiformes. Une sérosité plus ou moins abondante peut alors s'écouler à la surface de la peau ou coaguler en croûtelles. Lorsqu'il se chronicise, l'eczéma se couvre de squames parfois très fines, furfuracées, poussiéreuses, parfois plus épaisses et de grande taille, en fonction de l'altération du processus de kératinisation. Des fissures et crevasses parsèment ce tégument excessivement sec et rugueux. Des stries de grattage et un épaissement quadrillé apparaissent : l'eczéma se lichénifie suite au prurit incessant. Des événements secondaires comme l'infection des lésions peuvent éventuellement modifier ce tableau.

Des eczémas beaucoup plus discrets sont parfois observés, limités à un simple prurit, une sécheresse ou des crevasses digitales, posant la question du degré de

# REVUES GÉNÉRALES

## Eczéma



FIG. 6: Dermatite de contact allergique chez un travailleur employé dans une fabrique de bateaux: allergie aux résines époxy.



FIG. 7: Idem, fort grossissement.



FIG. 8: Même patient que fig. 6: test positif aux résines époxy.



FIG. 9: Dermatite de contact allergique chez une coiffeuse: allergie à la PPD et au persulfate d'ammonium.



FIG. 10: Idem, lésions manuportées au visage.

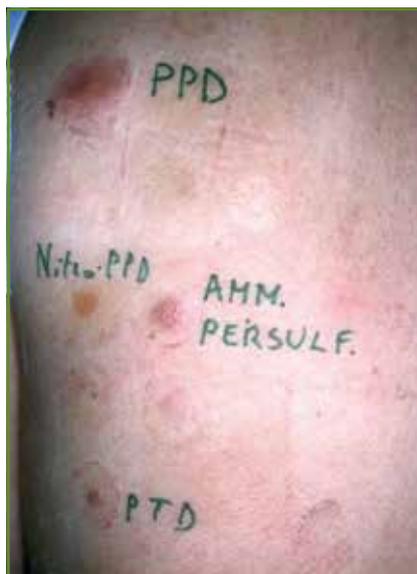


FIG. 11: Même patiente que fig. 9: tests positifs à la PPD et au persulfate d'ammonium.

sévérité permettant de poser le diagnostic d'eczéma de contact.

Aigu ou chronique, l'eczéma se développe sur le territoire cutané où la substance allergisante est appliquée. Celle-ci peut néanmoins être véhiculée par les mains sur d'autres parties du corps, notamment le visage et le cou, entraînant la formation de placards d'eczématisation en ces endroits.

La localisation particulière de l'eczéma des mains au niveau des régions palmaires, dorsales ou digitales peut également lui conférer des aspects cliniques spécifiques.

>>> **Au dos des mains**, l'eczéma de contact aigu est vésiculeux et suintant, mais devient sec et squameux en cas de chronicisation. Il s'accompagne alors souvent d'altérations unguéales: les ongles sont parcourus de stries irrégulières, parallèles à la matrice unguéale et noirâtres par incrustation de salissures. Cette onychodystrophie signe le caractère chronique de la dermatose, par exemple chez les maçons.

>>> **Sur la face palmaire**, l'eczéma de contact est plus rare et de diagnostic difficile car semblable à d'autres dermatites d'étiologie différente. Il se manifeste aussi bien à la paume qu'à la face palmaire des doigts par des placards érythémato-vésiculeux ou purement vésiculeux et prurigineux, réalisant alors une pseudodysidrose.

La chronicité de l'eczéma se marque par une éruption érythémato-squameuse, avec aspect furfuracé ou plus largement desquamatif en surface.

>>> **Limité aux pulpes digitales**, l'eczéma de contact allergique ne se distingue pas réellement des autres variétés de pulpites (**tableau I**). Les empreintes digitales disparaissent; les pulpes sont rêches, craquelées et fissurées; la peau accroche au moindre contact. Quand

- Eczéma de contact allergique
- Dermatite d'irritation
- Dermatite de contact aux protéines
- Psoriasis
- Dermatite atopique
- Pulpite résiduelle après guérison d'un eczéma de contact
- Idiopathique

TABLEAU I: Étiologie des pulpites sèches.

les crevasses s'approfondissent et deviennent sanguinolentes, la douleur succède au prurit. La pulpite allergique de contact se rencontre par exemple chez les horticulteurs (dermatite aux bulbes de tulipes), auprès des cuisiniers (dermatite à l'ail et aux oignons) ou encore en dentisterie (allergie aux anesthésiques locaux et aux acrylates). Elle affecte préférentiellement la main dominante, mais peut également atteindre l'autre main lors de la préhension (comme dans le cas de l'ail par exemple).

### 3. Dermatite de contact aux protéines [7] (fig. 12 à 18)

Il s'agit d'une entité regroupant toutes les réactions eczémateuses, allergiques ou non, consécutives au contact de la peau avec diverses protéines. Elle peut se définir, sur le plan clinique, par l'exacerbation d'un eczéma des mains dans les 30 à 60 minutes suivant la manipulation de protéines alimentaires ou d'origine animale et végétale. La sévérité des symptômes varie selon les sujets : prurit intense, érythème et vésicules dysidrosiques sont plus souvent observés que le classique "wheal-and-flare" de l'urticaire de contact.

Cette dermatite se rencontre plus fréquemment au sein de certaines catégories professionnelles :

- les poissonniers, bouchers, cuisiniers (protéines animales et végétales) ;
- les boulangers (farines) ;
- les vétérinaires.

**La dermatite de contact aux protéines** résulte conjointement de facteurs irritatifs et immunologiques :

- de nombreuses protéines au pouvoir irritant peuvent être responsables de simples dermatites d'irritation par dégradation des kératines épidermiques. La trypsine et la chymotrypsine de l'intestin de poisson entraînent des altérations épidermiques génératrices d'une réaction inflammatoire plus ou moins importante ;



FIG. 12 : Dermatite de contact aux protéines chez un vétérinaire : contact avec fluides amniotiques.



FIG. 13 : Idem, fort grossissement.



FIG. 14 : Dermatite de contact aux protéines chez un poissonnier : allergie aux protéines de la lotte.



FIG. 15 : Même patient que fig. 14 : *prick test* positif à la lotte.



FIG. 16 : Dermatite de contact aux protéines chez un boulanger : allergie à l'alpha-amylase.



FIG. 17 : Idem que fig. 16, fort grossissement.

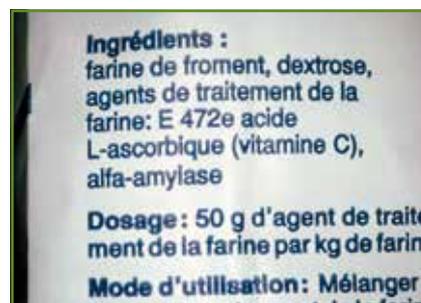


FIG. 18 : Alpha-amylase contenue dans la farine.

- des protéines peuvent également déclencher une réaction immunologique de type I, médiée par des IgE. Citons les eczémats des cuisiniers qui manipulent viandes, poissons et légumes ou encore les eczémats de boulangers en contact avec l'alpha-amylase de certaines farines ;
- la dermatite de contact aux protéines peut en outre s'accompagner de réactions urticariennes dont l'urticaire de contact aux protéines du latex ;
- l'état atopique ne semble pas primordial, mais la dermatite de contact aux protéines apparaît toutefois préférentiellement chez les sujets atteints de dermatite atopique.

La confirmation du diagnostic s'effectue grâce aux *prick tests* ou aux *scratch tests* avec les produits concernés.

### [ Atopie et dysidrose [8]

De nombreuses études ont démontré un risque accru d'eczéma des mains chez les sujets atopiques comparati-

# REVUES GÉNÉRALES

## Eczéma

vement aux sujets non atopiques, de même que chez ceux présentant de la dysidrose. Les altérations de la couche cornée et les modalités réactionnelles, immunologiques ou non, présentes chez ces patients expliqueraient cette association. Les atopiques et les patients atteints de dysidrose développent ainsi plus fréquemment des dermatites allergiques de contact aux métaux et à divers produits d'origine professionnelle, et présentent plus facilement des dermatites irritatives et des dermatites de contact aux protéines.

### Exposition professionnelle [9]

Certains métiers sont réputés pour leur risque de dermatite des mains :

- les coiffeurs ont un taux plus élevé de dermatoses professionnelles. Ils se sensibilisent à la PPD des teintures, aux thioglycolates des permanentes ou au persulfate d'ammonium des agents de décoloration. Des dermatites d'irritation sont également observées ainsi que des urticaires de contact au persulfate d'ammonium et de potassium, au latex, etc.;
- les ouvriers du bâtiment manipulent de nombreux allergènes (chromates, cobalt, résines, caoutchoucs, etc.) et irritants (solvants, huiles, acides, etc.) susceptibles d'induire des dermatites de contact des mains;
- le personnel médical constitue un autre groupe à risque par le port de gants, l'utilisation de résines en dentisterie, la manipulation de topiques et savons, l'emploi d'antibiotiques en particulier;
- les professionnels de l'alimentation développent de nombreuses dermatites des mains : dermatites irritatives, eczéma de contact allergiques, urticaires de contact et dermatites de contact aux protéines. Des réactions phototoxiques et des dermatites de contact systémiques sont également décrites. Ces diverses éruptions résultent de l'exposition aux aliments et épices mais aussi à de nombreux additifs alimentaires (aromates, conservateurs, antioxydants, etc.).

### Humidité

La barrière cutanée est altérée par l'humidité, ce qui favorise la pénétration de substances allergéniques ou irritantes. Des conditions de travail humides doublent le risque d'eczéma des mains, comparé à un travail au sec. Les infirmières, le personnel d'entretien et les cuisiniers présentent ainsi davantage de dermatites des mains que les employés de bureau.

### Dermatose préexistante

La présence d'une dermatose (dermatite d'irritation en particulier) au niveau des mains réduit leur protection vis-à-vis des allergènes, surtout en cas d'occlusion. Un eczéma de contact se surajoute alors à la dermatose et s'aggrave progressivement par un processus cyclique.

### Âge et sexe

La plus forte incidence de dermatites des mains est observée auprès des patients âgés de 20 à 50 ans, ce qui correspond à la population active, plus exposée aux produits sensibilisants. La fréquence des allergies de contact diminue en revanche chez les personnes âgées, probablement par altération des réactions immunitaires à médiation cellulaire.

Les dermatites de contact des mains prédominent chez la femme (sex ratio : 2/1) suite à une plus grande exposition aux savons, aux détergents et à l'eau dans les travaux ménagers et aux soins apportés aux enfants.

### Principaux allergènes responsables d'eczémas de contact des mains

Une anamnèse détaillée sur l'environnement et les activités du patient est impérative pour identifier l'agent causal. Les

divers topiques déjà appliqués doivent de même être mentionnés.

#### 1. Allergènes professionnels

- Chromates (ciment, cuir, eau de Javel, etc.).
- Paraphénylènediamine (teintures capillaires, colorants vestimentaires, de chaussures, etc.).
- Thiruames (industries du caoutchouc, de l'automobile, navales et aéronautiques, etc.).
- Cobalt (souvent associé aux sels de chrome, parfois isolé dans divers processus industriels, etc.).
- Résines époxy et durcisseurs (matières plastiques, colles à deux composants, etc.).
- Formaldéhyde (produits d'entretien, industrie textile, produits d'usage médical, etc.).
- Acrylates (résines d'obturation en dentisterie, peintures, encres d'imprimerie, plastiques, etc.).
- Agents conservateurs : isothiazolinone en particulier (huiles, fluides de coupe peintures à l'eau, etc.).
- Lactones sesquiterpéniques et primine (fleuristes, industrie du bois, etc.).

#### 2. Aliments et épices

L'ail et l'oignon sont des ingrédients souvent impliqués dans des eczémas de contact allergiques. L'ail appartient à la famille des alliées. Son allergène majeur, le diallyl sulfide, donne une atteinte des trois premiers doigts de la main non dominante. Aux États-Unis, cinq épices ont été reconnues comme source de sensibilisation : poivre de Cayenne, vanille, noix de muscade, girofle et cannelle. Le baume du Pérou, les fragrances et l'aldéhyde cinn-

## POINTS FORTS

- ⇒ En matière de dermatite des mains d'origine professionnelle, les trois étapes cardinales se résument en une anamnèse rigoureuse, une clinique minutieuse et très souvent la réalisation de tests épicutanés ou de tests intradermiques.
- ⇒ Les trois affections principales qu'il convient de distinguer sont : l'eczéma de contact allergique, la dermatite de contact irritative, la dermatite de contact aux protéines.
- ⇒ Il existe bien entendu des pathologies intriquées qui explique toute la difficulté d'une consultation de dermatologie professionnelle : par exemple dermatite de contact irritative se compliquant secondairement d'une dermatite de contact allergique, ou dermatite de contact allergique survenant dans un contexte de dermatite atopique...
- ⇒ Les principales professions sujettes aux dermatites des mains sont : les coiffeurs et coiffeuses, les ouvriers du bâtiment, le personnel médical, les professionnels de l'alimentation et les cuisiniers, le personnel d'entretien.

mique sont des indicateurs potentiels d'une hypersensibilité aux épices.

### 3. Gants

Des eczémats de contact peuvent être déclenchés par les nombreux constituants des gants : plastique, caoutchouc, cuir, textile et métaux. Parmi ceux-ci, les gants en caoutchouc seraient les plus grands inducteurs de dermatites de contact, irritatives ou allergiques de type I ou IV. Les eczémats de contact allergiques sont liés aux agents ajoutés au latex lors du processus de fabrication dont les accélérateurs et les antioxydants. Cliniquement, ces réactions se rencontrent essentiellement au dos des mains et des poignets. Elles épargnent davantage la peau plus épaisse des paumes.

### 4. Crèmes barrières

Les bases, les conservateurs et les parfums présents dans les crèmes hydratantes sont des allergènes potentiels. De plus, les préparations étiquetées de "gants invisibles" diminuent la méfiance des travailleurs à risque vis-à-vis des allergènes de leur environnement.

#### Principaux agents responsables de dermatites de contact aux protéines

- Aliments d'origine animale : anguille, bœuf, cabillaud, crevette, homard, fromage, œuf, porc, poulet, saumon, etc.
- Aliments d'origine végétale : avoine, chicorée, épices, farine de froment, laitue, oignon, tomate, etc.

- Bétail : poils et squames de bovins, liquide amniotique, placenta, sang, etc.
- Divers : vers pour la pêche.

### Bibliographie

1. VEIEN NK, HATTEL T, LAURBERG G. Hand eczema: causes, course and prognosis. *Contact Dermatitis*, 2008;58:330-334.
2. HALIOUA B, BENSEFA-COLAS L, BOUQUIAUX B *et al.* Occupational contact dermatitis in 10.582 French patients reported between 2004 and 2007: a descriptive study. *Dermatology*, 2012;225:354-363.
3. DIEPGEN TL, ANDERSEN KE, BRANDAO FM *et al.* Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol*, 2009;160:353-358.
4. HALIOUA B, RICHARD MA. Update on chronic hand eczema. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:315-327.
5. LACHAPPELLE JM. La main : quelques caractéristiques anatomocliniques actualisées et leur implication en pathologie. *Nouv Dermatol*, 2013;32:5-9.
6. LACHAPPELLE JM. Certains eczémats des mains gardent-ils leur secret? *Nouv Dermatol*, 2013;32:11-14.
7. BARBAUD A, POREZAUZ C, PENVEN E *et al.* Allergies de contact professionnelles aux protéines. In: Progrès en dermatologie-allergologie, La Baule 2014. *John Libbey Eurotext*, 2014:135-151.
8. TENNSTEDT D. Le monde des dysidroses. In: Progrès en dermatologie-allergologie, Lyon 2013. *John Libbey Eurotext*, 2013:117-127.
9. LE COZ CJ. Hand eczema and occupational disorders. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:S104-S110.

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



# “Nouvelles” entités dermatologiques : morceaux choisis

**RÉSUMÉ :** La dermatologie, discipline très descriptive de par la parfaite visibilité et l’accessibilité maximale des lésions, est particulièrement propice à la description de nouvelles entités souvent liées à des acronymes aux noms plus ou moins évocateurs et imagés.

L’intérêt réel de ces “nouvelles” entités (ou redécouvertes) est en réalité très variable (parfois assez modéré...). *A priori*, aucun critère d’intérêt n’est pour l’instant disponibles pour ces “nouvelles” lésions, ou regroupements symptomatiques quelquefois étonnants et rapportés avec enthousiasme faute d’étude rétrospective – ou mieux, prospective – de leur devenir par l’analyse de la littérature dermatologique dans la décennie qui suit leur description initiale. Certaines sont probablement très rares, d’autres nettement plus communes mais posent alors souvent le problème de leurs limites nosologiques.

Quelques-unes de ces “nouvelles” entités ou concepts sont décrit(e)s, sélectionné(e)s sur des critères tout à fait subjectifs, la plupart ayant fait l’objet de communications et surtout de posters lors des Journées Dermatologiques de Paris au cours des dernières années.



→ O. DEREURE  
Hôpital Saint-Éloi, CHU,  
MONTPELLIER.

**L**a dermatologie est particulièrement propice à la description de nouvelles entités en raison de la parfaite visibilité, de l’accessibilité maximale et de la facilité de description des lésions cutanées... et également de la propension des dermatologues à vouloir effectuer des regroupements syndromatiques, ou tout simplement à décrire des aspects qui paraissent inédits. Cette tendance est donc assez particulière à la discipline même si elle n’en est bien sûr pas spécifique. Pour autant, le devenir de ces entités dont la dénomination a migré du/des nom(s) propre(s) à l’acronyme aussi informatif, mnésiquement simple et imagé que possible (tel le syndrome LEOPARD, véritable réussite sémantique et linguistique) mais dont l’intérêt très variable, parfois assez modéré, n’est pas toujours évident en dépit d’une description initiale souvent enthousiaste.

En effet, le “cimetière” des nouvelles entités ayant connu une disparition

rapide faute d’intérêt évident ou de réalité tangible et donc de redescription, est loin d’être virtuel. Cela ne signifie pas que l’entité en question soit totalement dépourvue d’intérêt mais plutôt qu’elle n’a pas vraiment eu de succès “médiatique” immédiat (ce qui n’est pas tout à fait superposable), et la volatilité des publications dermatologiques descriptives a fait le reste. Il n’est d’ailleurs pas exclu qu’une “nouvelle entité” oubliée refasse un jour surface et qu’elle connaisse une seconde jeunesse. Cela indique que c’est finalement le temps qui permet de faire le tri entre les descriptions intéressantes et celles qui le sont moins. De plus, un certain nombre d’entre elles sont en réalité des “redécouvertes” sous un autre nom.

La relecture des grands journaux de dermatologie 10 ou 15 ans plus tard est à cet égard très instructive et mériterait une étude en soi afin de déterminer d’éventuels critères d’intérêt, *a priori*, pour ces

## REVUES GÉNÉRALES

### Médecine interne

“nouvelles” lésions ou regroupements symptomatiques parfois un peu étonnants et souvent résumés par un acronyme accrocheur. La petite revue assez hétéroclite ci-après n’a bien entendu aucune prétention à l’exhaustivité ni même à la sélection d’entités d’intérêt certain, mais n’a modestement pour seul objectif que de partager la description d’affections cutanées nouvellement décrites – sélectionnées sur des critères tout à fait subjectifs – affections dont la plupart ont fait l’objet de communications et surtout de posters lors des Journées Dermatologiques de Paris au cours des dernières années.

#### **Nodules alopéciques aseptiques du scalp (NAAS) [1]**

Cette entité a essentiellement été décrite dans la littérature dermatologique française; elle se manifeste par des lésions nodulaires en dôme du cuir chevelu, survenant plutôt chez des hommes jeunes et atteignant essentiellement la région occipitale. Leur consistance est ferme ou fluctante, et leur évolution chronique parfois marquée de poussées inflammatoires mais sans écoulement. Il n’y a pas de facteur déclenchant patent. Une alopecie localisée est souvent constatée en regard des nodules, non cicatricielle. La ponction de ces lésions ne ramène que du matériel puriforme aseptique, tandis que la biopsie montre une inflammation profonde non spécifique ou la présence de granulomes en profondeur, sans paroi kystique individualisée. Cette affection est sans doute proche des pseudo-kystes du scalp décrit au Japon sans qu’il soit vraiment possible actuellement de conclure à la parfaite identité des deux affections.

Le principal diagnostic différentiel est sans doute la cellulite disséquante du scalp de type Hoffmann où les poussées inflammatoires sont plus importantes, plus douloureuses et souvent génératrices d’un écoulement puriforme avec remaniements post-inflammatoires

parfois majeurs. L’utilisation de la doxycycline en cures a pu donner de bons résultats avec régression voire disparition durable des nodules.

#### **Vasculopathie collagénique cutanée [2]**

Elle est caractérisée par l’apparition progressive de télangiectasies cutanées diffuses, associées à des modifications vasculaires histologiques et ultrastructurales bien particulières, marquées par d’importants dépôts de collagène IV dans les parois vasculaires des veinules post-capillaires du derme superficiel, à l’origine d’un épaississement hyalin en microscopie optique. Cette entité touche surtout les individus d’âge moyen avec peut-être une prédominance du sexe masculin, mais un cas pédiatrique a été rapporté. Il n’y a pas de complications viscérales connues. Le mécanisme n’est pas élucidé. Le principal diagnostic différentiel est représenté par les télangiectasies essentielles généralisées dont elles sont indistinguables cliniquement, et la fréquence de cette curieuse affection pourrait donc être sous-estimée.

#### **Syndrome PENS (Papular Epidermal Nevus with Skyline basal cell laser) [3]**

Rudolf Happle *et al.* dont on connaît l’activité dans ce domaine ont décrit très récemment un nouveau syndrome neurocutané, caractérisé par des papules et plaques cutanées associées à un retard psychomoteur modéré et une épilepsie, globalement de bon pronostic. Les lésions cutanées congénitales ou d’apparition précoce se présentent comme des petits blocs kératosiques de couleur blanchâtre à jaunâtre, en relief mais à surface irrégulière et globalement plate, comme “posés” sur la peau et regroupés en petites plaques arrondies ou polygonales, polycycliques ou encore en forme de “virgule” (**fig. 1**), distribuées sur les racines des membres



**FIG. 1:** PENS syndrome : plaque hyperkératosique en “virgule” et léger retard cognitif (coll. Dr Bessis, CHRU Montpellier).

et le tronc, de 0,5 à 1,5 cm de grand axe. L’histologie se caractérise par une acanthose et surtout des bourgeons épidermiques larges et presque rectangulaires ressemblant à une “skyline”, associés à un aspect palissadique des noyaux de la couche basale. Il s’agit peut-être d’une catégorie à part d’hamartomes épidermiques. L’atteinte neurologique est souvent modérée, auto-limitée dans le temps et parfois régressive; elle peut se manifester par des anomalies à l’EEG, voire à l’IRM encéphalique. Aucun substratum biochimique ou génétique n’a encore été identifié.

#### **Syndrome TEMPI [4]**

Ce nouveau syndrome multisystémique (*telangiectasias, elevated erythropoietin and erythrocytosis, monoclonal gammopathy, perinephric fluid collections, and intrapulmonary shunting* [TEMPI]) associe des télangiectasies en pèlerine, une gammopathie monoclonale, une érythrocytose avec élévation du taux d’érythropoïétine sanguine, un épanchement péri-rénal et des shunts vasculaires intrapulmonaires. Il s’agit probablement d’une atteinte primitive des vaisseaux liée à la gammopathie, elle-même secondaire à une hyperplasie plasmocytaire d’évolution incertaine. Le bortézomib peut être efficace à l’instar du myélome. Ce syndrome n’est pas sans rappeler le syndrome POEMS où la gammopathie

monoclonale est également probablement responsable des divers éléments du syndrome, qui peut aussi comprendre des anomalies vasculaires notamment cutanées (hémangiomes glomérulés).

### [ Syndrome CANDLE [5]

Ce nouveau syndrome auto-inflammatoire (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature* [CANDLE]) associe des poussées fébriles souvent de courte durée, des lésions cutanées surélevées annulaires et violacées, un œdème violacé persistant des paupières, un retard staturo-pondéral, une hépatomégalie, une lipodystrophie et des manifestations inflammatoires viscérales avec anémie inflammatoire, cytolysse hépatique et élévation des paramètres inflammatoires.

L'examen histologique des lésions cutanées montre un infiltrat inflammatoire fait de cellules mononucléées parfois immatures et atypiques et de polynucléaires matures. Les poussées sont d'apparition précoce, dès l'enfance. Récemment, il a été démontré que ce curieux syndrome auto-inflammatoire est lié à des mutations inactivatrices de PSMB8 qui code pour un des composants du protéasome (complexe de destruction des protéines intracellulaires), avec apparition d'une signature inflammatoire dépendant de l'interféron qui pourrait donc représenter une cible thérapeutique intéressante. À noter que des mutations du même gène sont responsables du syndrome contractures articulaires-atrophie musculaire-anémie microcytaire-lipodystrophie post-panniculite de l'enfant.

### [ Terra firma-forme [6]

Cette curieuse dermatose idiopathique se caractérise par des plaques asymptomatiques, finement papillomateuses, hyperpigmentées, de coloration brun



**FIG. 2 :** Terra firma-forme: aspect "sale" gris-marron des téguments du cou (coll. Dr Pallure, CHRU Montpellier).

grisâtre, affectant essentiellement le cou, les oreilles, l'ombilic et les gouttières rétromalléolaires surtout des adolescents et des adultes jeunes (**fig. 2**). Ces plaques ne sont pas sensibles au savonnage, même vigoureux, mais s'effacent assez facilement en les frottant (parfois vigoureusement) avec de l'alcool éthylique à 70 %. Elles sont facilement confondues avec une dermatose de "négligence" liée à un défaut d'hygiène, ou encore avec un *acanthosis nigricans*. Sa fréquence réelle est inconnue mais probablement sous-estimée car elle ne représente qu'assez rarement une gêne et donc un motif de consultation. La physiopathologie pourrait être sous-tendue par un trouble de kératinisation qui serait retardée ou anormale, et certains en font une forme très localisée d'ichtyose vulgaire, parfois dans un contexte d'eczéma atopique ce qui est assez logique. Il est par ailleurs possible que l'utilisation de topiques émoullissants contenant de l'urée favorise son apparition.

### [ Syndrome Arlequin [7]

Ce syndrome se caractérise par des troubles unilatéraux du système nerveux autonome avec une absence de vasodilatation et de sudation d'un seul côté, le plus souvent sur le visage, après les facteurs déclenchant habituellement ce type de réaction, notamment effort physique, pleurs, émotions, exposition à la chaleur ou facteurs locaux. Une hyper-

réactivité compensatrice du côté sain peut accentuer l'asymétrie observée. Il peut affecter les adultes et les enfants et peut être à bascule ou, le plus souvent, toujours localisé du même côté. Une symptomatologie oculaire (aréactivité pupillaire) ou neurologique (céphalées, comitialité voire déficit) homolatérale peut s'y associer. Les limites nosologiques de ce curieux syndrome sont en fait assez floues, surtout avec le syndrome d'Adie et de Ross. La recherche d'une étiologie locorégionale doit être systématique, notamment d'une cause neurologique centrale ou périphérique (lésions des ganglions sympathiques cervicaux), mais les cas étiquetés "idiopathiques" ne sont pas rares.

### [ RAVEN/HEVEA [8]

Il s'agit de plaques hyperpigmentées polycycliques (*rounded and velvety epidermal nevus* [RAVEN] ou hyperplasie épidermique velvétique et arrondie) à contours nets, asymptomatiques, souvent disposées de façon linéaire, apparaissant durant l'enfance ou en début d'adolescence (puberté), à surface velvétique finement papillomateuse (**fig. 3**). Les lésions sont en principe isolées. L'histologie n'est pas très spécifique avec acanthose et papillomatose, allongement des bourgeons épidermiques et hyperkératose orthokératosique. Les principaux diagnostics différentiels de ce nævus épithélial *acanthosis nigricans-like* – encore appelé *acanthosis*



**FIG. 3 :** RAVEN/HEVEA: plaque papillomateuse pigmentée (coll. Dr Girard, CHRU Montpellier).

## REVUES GÉNÉRALES

### Médecine interne

*nigricans* nævique – sont bien entendu l'authentique *acanthosis nigricans* (mais la topographie et le contexte sont bien différents) et les hamartomes épidermiques en général, en principe congénitaux. La physiopathologie est inconnue (mosaïcisme FGFR3?).

#### Plaques prétibiales lymphoplasmocytaires de l'enfant [9]

Seuls quelques cas de cette curieuse entité pédiatrique, décrite en 2009, ont été rapportés à ce jour. L'aspect est assez stéréotypé sous la forme d'une plaque infiltrée rouge-brun parfois violacée et persistante (plusieurs années), en situation prétibiale chez un enfant par ailleurs en bon état général, sans aucun facteur déclenchant évident, notamment piqûre ou traumatisme. La biopsie montre un infiltrat dermique dense lymphoplasmocytaires, polytypique en ce qui concerne les chaînes légères de surface des plasmocytes. Aucune cause infectieuse n'est identifiée, même si des granulomes peuvent être présents.

Cette entité doit être différenciée des autres infiltrats réactionnels lymphoïdes, notamment du syndrome APACHE (*acral pseudolymphomatous angiokeratoma of children*) de l'enfant qui touche surtout les doigts, mais également des plasmocytomes cutanés primitifs et secondaires à un syndrome lymphoprolifératif et des plasmocytoses cutanées primitives diffuses de l'adulte (macules et plaques disséminées du tronc associées à une hypergammaglobulinémie), surtout des sujets asiatiques. La résistance aux traitements locaux et systémiques est notoire.

#### Syndromes PAPA et PASH [10]

Le syndrome PAPA est un nouveau syndrome auto-inflammatoire qui associe un *pyoderma gangrenosum*, une acné

sévère et des poussées d'arthrites pyogéniques mais aseptiques. Il est lié à des modifications du gène PSTPIP1 avec amplification de CCTG dans la région promotrice du gène.

Un syndrome proche appelé PASH, rapporté en 2011, associe également *pyoderma gangrenosum* et acné conglobée, mais cette fois avec une hidrosadénite suppurée. Aucun substratum biochimique particulier n'a été mis en évidence. Une implication de l'IL1 est possible, comme dans beaucoup d'autres syndromes auto-inflammatoires, ce qui expliquerait l'action partielle de l'anakinra, antagoniste du récepteur à l'IL1.

#### Syndrome DIRA [11]

Ce nouveau syndrome auto-inflammatoire récemment identifié est lié à des mutations du gène codant pour IL1RN, c'est-à-dire l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 qui s'oppose aux effets pro-inflammatoires de cette cytokine. Ces mutations aboutissent à une protéine tronquée qui n'est pas sécrétée, ce qui rend bien sûr les cellules cibles hypersensibles à la stimulation par l'interleukine 1 bêta qui n'est plus équilibrée par son antagoniste, et ce même si cette cytokine est en concentration normale. Ce syndrome se caractérise par une inflammation systémique, pouvant être dangereuse, à tropisme essentiellement cutané et osseux avec poussées fébriles, pustules et ostéomyélite, ou abcès osseux aseptiques. L'anakinra, d'utilisation très logique, a permis une réponse clinique nette chez tous les patients où il a été utilisé.

#### Syndrome H [12]

Ce syndrome autosomique récessif associe hyperpigmentation et hypertrichose souvent en caleçon avec un certain degré d'infiltration cutanée presque sclérodermiforme, hépatosplénomégalie,

anomalies cardiaques (*heart*), surdité (*hearing loss*) et hypogonadisme, petite taille, *hallux valgus* et contractures des articulations interphalangiennes proximales. Il est causé par des mutations assez diverses du gène SLC29A3 qui code pour un transporteur de nucléosides [12]. Ce syndrome pourrait être plus fréquent qu'on ne le pense, et la mutation pourrait exister à l'état hétérozygote chez des patients ayant un phénotype clinique atténué.

#### Lymphome B acnéiforme et rosacéiforme [13]

Une forme clinique particulière dite lymphome cutané B primitif centrofolliculaire (LCBCF) de type miliaire a été individualisée récemment, réalisant un tableau clinique assez stéréotypé fait de multiples papules érythémateuses fermes de petite taille, atteignant en priorité la région cervico-céphalique (front et les joues) sous forme d'éléments disséminés ou groupés (**fig. 4**). Plus récemment, ce sont des lésions de type rosacée du visage (sous forme de papules inflammatoires du visage et de rhinophyma) qui ont été décrites dans des lymphomes B cutanés primitifs indolents de type centrofolliculaire ou des zones marginales.

Le diagnostic clinique était très difficile, voire impossible, et c'est sans doute la



**FIG. 4 :** Petites papules acnéiformes : lymphome B miliaire du visage.

résistance des lésions au traitement bien conduit qui doit faire pratiquer une biopsie. Faudra-t-il donc biopsier toutes les acnés et rosacées rebelles ? La réponse est sans doute oui au vu de ces publications très démonstratives... voire inquiétantes. Le pronostic de ces formes très particulières de lymphome cutané B primitif est le même que celui des autres formes, mais le traitement n'est pas si évident car il n'est pas facile d'utiliser la radiothérapie ou la chirurgie. La rituximab pourrait trouver une place de choix dans ces formes.

### Maladie cutanée à IgG4 [14]

Il s'agit d'un cas particulier d'un cadre essentiellement histologique, très à la mode actuellement, défini par la présence de lésions inflammatoires à évolution fibrosante de localisations diverses (voies biliaires, pancréatiques, glandes salivaires, rétropéritoine, etc.), correspondant histologiquement à la présence d'un infiltrat plasmocytaire comportant au moins 75 % de cellules exprimant des IgG4 à leur surface, des éosinophiles en quantité variable et un certain degré de prolifération vasculaire souvent associée à des aspects de phlébite oblitérante. Il s'y associe en principe une augmentation des IgG4 circulantes. Ce concept, encore assez flou nosologiquement, permettrait en fait d'unifier des entités souvent univiscérales diverses et antérieurement connues (telles le syndrome de Mikulicz lié à un infiltrat inflammatoire des glandes salivaires) qui partagent en effet cette image histologique particulière, laquelle représente finalement le seul point commun de lésions assez disparates.

Il semble que ce curieux syndrome, qui n'a pas encore reçu d'explication physiopathologique, puisse également atteindre la peau de façon isolée notamment sous la forme de lésions nodulaires bien peu spécifiques, uniques ou mul-

tiples, le plus souvent de l'extrémité céphalique et qui peuvent parfois en imposer pour une hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Dans d'autres cas, le diagnostic se pose avec un lymphome cutané, et il s'agit alors d'une catégorie particulière de pseudo-lymphomes. Par ailleurs, certains auteurs considèrent que le granulome facial à éosinophiles de Lever fait partie du même spectre.

Dans tous les cas, il s'agit d'une découverte histologique et la recherche de lésions viscérales, notamment biliaires, pancréatiques, salivaires et du rétropéritoine s'impose en principe. Toutefois, une définition stricte de critères diagnostiques reste nécessaire car la présence de nombreux plasmocytes exprimant IgG4 est en réalité fréquente, y compris dans les lésions cutanées inflammatoires "tout-venant".

### Lymphome cutané primitif à cellules T folliculaires [15]

Les lymphocytes T folliculaires (THF) constituent une population minoritaire de lymphocytes présents dans les follicules lymphoïdes des ganglions, et se différencient par leur phénotype et leur fonction des lymphocytes B nettement plus nombreux dans ces zones. Ils peuvent donner lieu à des syndromes lymphoprolifératifs systémiques notamment proches (ou identiques à ?) du lymphome T angioimmunoblastique (auparavant lymphadénopathie angio-immunoblastique).

Récemment, il a été décrit une nouvelle catégorie de lymphome T cutané primitif dérivé de ces cellules T, de topographie et de phénotype particuliers (marqueurs de surface CD10, Bcl-6, PD-1, CXCL13 et ICOS) avec souvent présence d'une population B associée non négligeable, ce qui n'est pas très habituel dans les lymphomes T cutanés et doit attirer l'attention (voire

être à l'origine d'un diagnostic erroné de lymphome B cutané notamment de type centrofolliculaire quand cette population est vraiment importante).

La présentation clinique est peu spécifique; elle est faite de papules, plaques et nodules prédominant sur le tronc et l'extrémité céphalique. La présence de lésions des plis pourrait en représenter un aspect clinique distinctif. Le traitement n'est pas encore codifié, mais il s'agit manifestement de maladies rebelles quand elles ne sont pas strictement localisées et l'emploi de traitements systémiques parfois assez lourds semble indispensable, ce qui les rapproche des formes ganglionnaires.

### Dermatose annulaire lichénoïde (juvénile ?) [16]

Initialement décrite chez l'enfant mais également rapportée depuis chez l'adulte, il s'agit de plaques et macules annulaires souvent régulièrement arrondies, érythémateuses avec dépigmentation centrale, uniques ou multiples, non ou très discrètement infiltrées, fixes ou d'évolution centrifuge, touchant essentiellement abdomen (flancs ++ ) et plis inguinaux.

L'histologie est particulière, lichénoïde avec une apoptose/nécrose massive des kératinocytes du sommet des bourgeons épidermiques associée à un infiltrat lymphocytaire du derme superficiel au phénotype dominant variable, CD4+ ou CD8+. Il n'y a pas de population clonale en principe. Le principal diagnostic différentiel, en dehors des autres dermatoses authentiquement lichénoïdes, est représenté par le mycosis fongoïde chez l'adulte dans sa forme lichénoïde. Le traitement inclut dermocorticoïdes, corticothérapie générale brève et photothérapie avec une récurrence fréquente à l'arrêt.

## REVUES GÉNÉRALES

### Médecine interne

#### **Dermatose neutrophilique urticarienne/urticaire neutrophilique** [17]

Cette entité se caractérise par la présence de papules urticariennes plus ou moins typiques mais où l'analyse histologique révèle la présence d'un infiltrat neutrophilique significatif interstitiel et périvasculaire, avec leucocytoclasie souvent intense, souvent associé à des éosinophiles et à d'autres cellules inflammatoires, mais sans image de vasculite vraie ni œdème dermique important. Le cadre nosologique de cette entité est discuté de même que sa fréquence qui dépend probablement des critères cliniques et histologiques requis pour porter le diagnostic, critères qui n'ont pas été standardisés à ce jour : variante histologique de l'urticaire commune ou élément du spectre des dermatoses neutrophiliques ?

Il vaut sans doute mieux retenir le concept de dermatose neutrophilique urticarienne, assez différente cliniquement de l'urticaire commune (macules ou plaques à peines infiltrées, pâles, non ou peu prurigineuses mais disparaissant également souvent en moins de 24 h), qui représente probablement un authentique élément du spectre des dermatoses neutrophiliques "vraies" et qui est souvent associée à des maladies systémiques auto-inflammatoires ou auto-immunes (syndrome de Schnitzler, lupus, maladie de Still, polyarthrite rhumatoïde surtout).

#### **Dermatoporse** [18]

Ce terme a été forgé par les dermatologues de Genève par analogie avec l'ostéoporose nettement plus connue. Il ne s'agit pas d'un concept réellement nouveau mais plutôt d'une nouvelle appellation du vieillissement cutané (très) avancé et de ses conséquences, notamment en termes de fragilité cutanée avec atrophie intense, ecchymoses,

lacérations au moindre traumatisme et surtout hématomes profonds au contact des gaines aponévrotiques lors de traumatismes modérés qui entraînent une symptomatologie locorégionale, voire biologique, indistinguable d'un érysipèle même en l'absence de surinfection manifeste.

Ces hématomes peuvent menacer la peau atrophique sus-jacente en raison de la pression exercée par la masse sanguine et entraîner une nécrose et une perte de substance dont l'évolution sera problématique. Il est donc souhaitable d'écarter *a priori* toute possibilité d'hématome sous-jacent trompeur sur ces tableaux d'érysipèle des membres inférieurs sur peau vieillie ou très vieillie notamment par une écho, un scanner ou une IRM, et ce d'autant plus que le traumatisme responsable passe souvent inaperçu ou n'est pas signalé spontanément chez des patients ayant des troubles cognitifs.

#### **Syndrome des bâtiments malsains** [19]

Ce curieux syndrome est défini par l'OMS comme un excès de symptômes survenant chez une partie des occupants de bâtiments non industriels et pourrait être lié à un défaut de ventilation qui est en effet souvent retrouvé. Les manifestations en sont souvent collectives, marquées par une association de signes hétérogènes et peu spécifiques, évoquant notamment une irritation cutanéomuqueuse (prurit, picotements, larmolement, gonflement des paupières, etc.), parfois associés à des éléments plus "systémiques" (céphalées, oppression thoracique, toux, nausées, vertiges, fièvre, etc.) survenant chez des individus fréquentant un même lieu et sans cause évidente. Il peut bien sûr s'y associer une composante personnelle ou socioprofessionnelle. Le diagnostic n'est pas évident et se base sur le caractère collectif des manifestations, la chronologie des événements et la disparitions des

symptômes lors de la fermeture ou de la restauration d'une ventilation efficace des bâtiments incriminés.

#### **Syndrome de Morel-Lavallée** [20]

Cette entité qui n'est peut-être pas strictement dermatologique mais à laquelle le dermatologue peut être confronté est le fruit d'un traumatisme tangentiel d'un membre, surtout inférieur, qui entraîne un épanchement notamment lymphatique sous-cutané le long des gaines aponévrotiques des muscles. Il en résulte un œdème inflammatoire du membre avec un aspect étendu d'hypodermite (souvent en "peau d'orange") et parfois une sensation de fluctuation liée à l'épanchement. Les complications sont multiples, avec surinfections, syndrome des loges, fistulisation à la peau, nécrose cutanée liée à la mise sous tension, etc. Le diagnostic est affirmé par les explorations morphologiques (écho, scanner et surtout IRM) et doit déboucher sur un drainage chirurgical.

#### **Une "nouvelle" forme de pemphigoïde avec anti-200 kD : pemphigoïde anti-laminine $\gamma 1$** [21]

Quoique décrite pour la première fois en 1996, cette entité est mal connue et peut encore faire figure de relative nouveauté. L'antigène cible de 200 kD correspond à un des constituants des filaments d'ancrage, la chaîne  $\gamma 1$  de la laminine 5 qui intervient dans la liaison avec le pôle basal des kératinocytes. Le tableau clinique l'éloigne un peu du profil des pemphigoïdes bulleuses "habituelles" et peut faire évoquer le diagnostic ou inciter à demander un *western blot* et une immunofluorescence indirecte en peau clivée, avec notamment une fréquence particulière des lésions muqueuses, des lésions de l'extrémité céphalique et la présence de grains de milium. Une association avec le psoriasis est présente

dans un tiers des cas environ. Le traitement n'est pas codifié mais la dapsonne semble intéressante.

### **Syndrome CAPK** [22]

Les syndromes cardiocutanés héréditaires liés à des anomalies génétiques des protéines constitutives des desmosomes associent cheveux laineux, kératodermie palmoplantaire, fragilité cutanée et anomalies cardiaques souvent génératrices des troubles du rythme. Un nouveau syndrome autosomique récessif a été décrit dans ce cadre et associe une cardiopathie ventriculaire droite arythmogène (C), une kératodermie palmoplantaire (PK) et une alopecie (A) d'où l'acronyme CAPK. Il est lié à des mutations homozygotes du gène codant pour la plakoglobine, une des principales protéines de la plaque desmosomale. La description de ce nouveau syndrome rappelle que l'association anomalies pilaires/kératodermie palmoplantaire doit toujours faire rechercher des anomalies cardiaques et notamment des troubles du rythme.

### **Lymphocytose cutanée folliculotrope à cellules T : une forme particulière de dyscrasie pilotrope à lymphocytes T** [23]

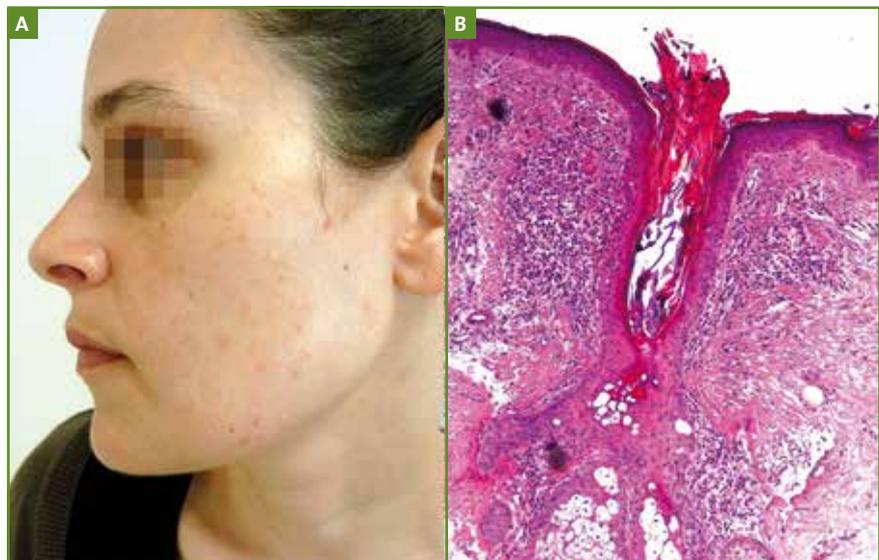
Les dyscrasies cutanées à lymphocytes T représentent un groupe hétérogène d'infiltrats lymphocytaires cutanés à lymphocytes T, clonaux et persistants, le plus souvent épithéliotropes mais qui ne remplissent pas les critères habituels du mycosis fongoïde. L'évolution de ce cadre probablement très hétérogène et de définition assez floue (puisqu'il plut par défaut) se fait, en réalité, rarement vers un authentique lymphome T épidermotrope. Parmi ce groupe, a été individualisée une forme encore plus difficile à bien délimiter, particulière par son pilotropisme et associée à une mucinose folliculaire

## POINTS FORTS

- ➔ Les "nouvelles" entités foisonnent en dermatologie en raison notamment de la parfaite visibilité et de l'accessibilité maximale des lésions cutanées, mais leur intérêt très variable est souvent difficile à établir lors de leur description initiale. Un certain nombre d'entre elles sont en réalité des "redécouvertes" sous un autre nom.
- ➔ Cette prolifération de "nouvelles" entités n'a pas que des effets positifs, mais l'évolution des concepts est probablement à ce prix.
- ➔ Un certain nombre d'entre elles se voient assignées un acronyme plus ou moins "accrocheur" et imagé, mais cela ne garantit pas leur avenir.
- ➔ Aucune étude prospective ni même rétrospective évaluant les critères d'intérêt *a priori* des "nouvelles" entités n'a été conduite jusqu'à présent.
- ➔ La présente sélection n'a bien sûr aucune prétention à l'exhaustivité mais est basée sur des descriptions plus ou moins récentes d'entités qui ont souvent été l'objet de posters lors des Journées Dermatologiques de Paris.

absente ou de faible intensité. Deux tableaux cliniques principaux ont été rapportés : papules folliculaires et/ou nodules infiltré(s) du visage (**fig. 5A**) ou larges plaques squameuses plus ou moins infiltrées et parfois parsemées de microkystes du tronc ou des extrémités, peu ou pas symptomatiques et d'évo-

lution chronique dans les deux cas. L'histologie montre une infiltration de la partie superficielle des follicules par des lymphocytes de petite taille sans atypie évidente ou avec quelques éléments à noyaux cérébriformes et un rapport CD4/CD8 > 5 (**fig. 5B**). L'association avec une mucinose est rare et souvent



**FIG. 5 :** Papules inflammatoires folliculaires du visage (**A**) avec infiltrat lymphocytaire (**B**) et clonalité T : dyscrasie lymphocytaire cutanée pilotrope à cellules T.

## REVUES GÉNÉRALES

### Médecine interne

limitée. Une population T clonale dominante est parfois présente mais est loin d'être constante. Là encore, l'évolution vers un authentique MF pilotrope est plutôt rare.

#### Artérite maculeuse lymphocytaire thrombotique [24]

Cette curieuse entité (très) inhabituelle, qui affecte essentiellement les femmes et qui est surtout décrite chez les Afro-Américains, se manifeste par la survenue de macules érythémateuses ou hyperpigmentées (plus rarement hypopigmentées) surtout des membres inférieurs (**fig. 6**), d'évolution chronique



**FIG. 6 :** Artérite maculeuse lymphocytaire (coll. Dr Garcia, CHRU Nîmes).

révélant la présence de lésions inflammatoires lymphocytaires des artères de petit et moyen calibre du derme profond ou de l'hypoderme. Il peut s'y associer des thromboses des vaisseaux concernés. Un épaississement pariétal fibrohyalin est souvent observé comme dans la vasculopathie livédoïde oblitérante de Winkelmann. L'évolution est en générale bénigne, sans extension extracutanée ni complication particulière. Il n'y a pas de circonstance étiologique particulière notamment infection, maladie de

système, néoplasie, médicaments, etc. La nosologie de cette entité rare reste floue notamment vis-à-vis de la péri-artérite noueuse cutanée pure, et son traitement n'est pas codifié (mais doit rester non agressif).

#### Bibliographie

1. ABDENNADER S, VIGNON-PENNAMEN MD, HATCHUEL J *et al.* Alopecic and aseptic nodules of the scalp (pseudocyst of the scalp): a prospective clinicopathological study of 15 cases. *Dermatology*, 2011;222:31-35.
2. PEREZ A, WAIN ME, ROBSON A *et al.* Cutaneous collagenous vasculopathy with generalized telangiectasia in two female patients. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:882-885.
3. TADINI G, RESTANO L, HAPPLE R *et al.* PENS syndrome: a new neurocutaneous phenotype. *Dermatology*, 2012;224:24-30.
4. SYKES DB, SCHROYENS W, O'CONNELL C. The TEMPI syndrome—a novel multisystem disease. *N Engl J Med*, 2011;365:475-477.
5. TORRELO A, PATEL S, COLMENERO I *et al.* Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:489-495.
6. BERK DR. Terra firma-forme dermatosis: a retrospective review of 31 patients. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:297-300.
7. JAIN P, ARYA R, JARYAL A *et al.* Idiopathic Harlequin Syndrome: A Pediatric Case. *J Child Neurol*, 2012 May 25.
8. PETT A, LEMARCHAND-VENENCIE F, PINQUIER L *et al.* Acanthosis nigricans nævoïde ou "RAVEN" (rounded and velvety epidermal nevus): trois cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:183-188.
9. GILLIAM AC, MULLEN RH, OVIEDO G *et al.* Isolated benign primary cutaneous plasmacytosis in children: two illustrative cases. *Arch Dermatol*, 2009;145:299-302.
10. BRAUN-FALCO M, KOVNERYSTY Y, LOHSE P *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.
11. AKSENTIJEVICH I, MASTERS SL, FERGUSON PJ *et al.* An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med*, 2009;360:2426-2437.
12. MOLHO-PESSACH V, LERER I, ABELIOVICH D *et al.* The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. *Am J Hum Genet*, 2008;83:529-534.
13. MASSONE C, FINK-PUCHES R, LAIMER M *et al.* Miliary and agminated-type primary cutaneous follicle center lymphoma: report of 18 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:749-755.
14. HAMAGUCHI Y, FUJIMOTO M, MATSUSHITA Y *et al.* IgG4-related skin disease, a mimic of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Dermatology*, 2011;223:301-305.
15. BATTISTELLA M, BEYLOT-BARRY M, BACHELEZ H *et al.* Primary cutaneous follicular helper T-cell lymphoma: a new subtype of cutaneous T-cell lymphoma reported in a series of 5 cases. *Arch Dermatol*, 2012;148:832-839.
16. CESINARO AM, SINGHOLFI P, GRECO A *et al.* Annular lichenoid dermatitis of youth... and beyond: a series of 6 cases. *Am J Dermatopathol*, 2009;31:263-278.
17. KIEFFER C, CRIBIER B, LIPSKER D. Neutrophilic urticarial dermatosis: a variant of neutrophilic urticaria strongly associated with systemic disease. Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2009;88:23-31.
18. KAYA G, SAURAT JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. Clinicopathological features, mechanisms, prevention and potential treatments. *Dermatology*, 2007;215:284-294.
19. REDLICH CA, SPARER J, CULLEN MR. Sickle-building syndrome. *Lancet*, 1997;349:1013-1016.
20. ARCHIER E, GRILLO JC, FOURCADE S *et al.* Syndrome de Morel-Lavallée du membre inférieur. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:216-220.
21. MUNSCHE C, PREY S, JOLY P, MEYER N *et al.* Pemphigoïde anti-p200 : réponse spectaculaire à la dapsonne. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:739-742.
22. ERKEN H, YARIZ KO, DUMAN D *et al.* Cardiomyopathy with alopecia and palmoplantar keratoderma (CAPK) is caused by a JUP mutation. *Br J Dermatol*, 2011;165:917-921.
23. MAGRO CM, CROWSON AN. Folliculotropic T-cell lymphocytosis as a distinct form of pilotropic T-cell dyscrasia. *Am J Clin Pathol*, 2011;135:221-229.
24. SALEH Z, MUTASIM DF. Macular lymphocytic arteritis: a unique benign cutaneous arteritis, mediated by lymphocytes and appearing as macules. *J Cutan Pathol*, 2009;36:1269-1274.

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

## MISE AU POINT

### Psoriasis

# Recommandations nationales de bonne pratique de prescription et de suivi des anti-TNF : que doit en retenir le dermatologue ?

→ E. ESTÈVE<sup>1</sup>, G. CHABY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de Dermatologie, CHR ORLÉANS.

<sup>2</sup> Service de Dermatologie, CHU AMIENS.



Cet article décrit les points essentiels des recommandations sur l'utilisation des anti-TNF récemment publiées par un groupe de travail pluridisciplinaire (rhumatologues, infectiologues, internistes, pédiatres, gynécologues, dermatologues, généralistes et patients) qui s'est appuyé sur les règles méthodologiques de la HAS [1].

### Néoplasies solides, cancers cutanés

Des données robustes confirment l'absence de surrisque de néoplasie solide sous anti-TNF, alors qu'il est présent pour les carcinomes cutanés (basocellulaires et épidermoïdes) et, dans une faible mesure, pour le mélanome. Il convient avant l'instauration de procéder au dépistage d'une néoplasie adapté au sexe, âge et facteurs de risque du patient avec, dans tous les

cas, un examen dermatologique à la recherche de lésions précancéreuses ou cancéreuses à répéter au cours du suivi. En cas d'antécédent de cancer < 5 ans, la prescription d'un anti-TNF est non recommandée à l'exception d'un cancer localisé et traité, après accord du spécialiste oncologue concerné. Une grande prudence est de rigueur en cas d'antécédent de cancer à fort risque de micro-métastases (cancer du sein et de mélanome). En cas d'antécédent de basocellulaire, la prescription de l'anti-TNF est possible, alors qu'en cas de carcinome cutané épidermoïde il revient au dermatologue de prendre la décision.

### Hémopathies

Les données montrent l'absence d'augmentation significative de risque de lymphome sous anti-TNF chez les patients atteints de psoriasis. Elles sont insuffisantes pour écarter la possibilité d'un surrisque de récurrence de lymphome sous anti-TNF ou pour savoir si l'anti-TNF peut favoriser l'émergence d'une autre hémopathie. Le bilan préthérapeutique comprend une NFS, à répéter dans le suivi, ainsi qu'une EPP à surveiller uniquement en cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). En cas d'hémopathie maligne en rémission et d'absence de recours, les anti-TNF pourront être

autorisés avec l'accord de l'hématologue. En cas d'hémopathie évolutive, la prescription de l'anti-TNF est possible en fonction du type d'hémopathie et de sa sévérité, notamment pour la LLC asymptomatique, le syndrome myélodysplasique de bon pronostic et les MGUS.

### Infections

Le VZV est le premier agent responsable d'infection opportuniste sous anti-TNF. La sérologie VZV est systématique avant la prescription afin de proposer, en cas de négativité, une vaccination. En cas de contact chez un sujet non vacciné, une prophylaxie par immunoglobuline anti-VZV (en ATU) est recommandée dans les 96 heures suivant le contact. Toute infection à VZV sous anti-TNF impose l'arrêt du traitement jusqu'à guérison.

Il n'existe pas de preuve pour recommander un traitement prophylactique systématique en cas d'antécédent d'herpès sous anti-TNF. En cas d'infection herpétique non compliquée, la poursuite de l'anti-TNF est autorisée sous couvert d'un traitement antiherpétique.

Le surrisque de légionellose sous anti-TNF étant bien établi, il convient, devant toute pneumopathie infectieuse, de demander entre autres une

## MISE AU POINT

### Psoriasis

antigénurie légionelle et de débiter une antibiothérapie active sur le pneumocoque et la légionellose.

Le dépistage de l'hépatite B comprend un dosage de l'ADN du VHB dans les situations à risque de réactivation : positivité de l'AgHBs et/ou des Ac anti-HBc. Chez les patients porteurs de l'AgHBs (hépatite chronique active ou porteurs inactifs), la prescription conjointe d'un traitement par analogues nucléosidiques est systématique. L'anti-TNF chez les patients porteurs du VHC est autorisé, au besoin associé à un traitement antiviral (si charge virale positive). Chez les patients VIH, la prescription d'un anti-TNF est conditionnée par le contrôle des CD4 et de la charge virale.

#### Grossesse et allaitement

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'alerte concernant un surrisque malformatif en cas de grossesse. La prescription d'un anti-TNF chez la femme enceinte peut se discuter au cas par cas jusqu'au 2<sup>e</sup> trimestre révolu. Par ailleurs, la contraception peut être arrêtée tout en poursuivant l'anti-TNF jusqu'à conception. Le calendrier des vaccins vivants atténués des enfants avec mères exposées durant la grossesse, ou l'allaitement devra être retardé sous peine d'exposer l'enfant à des complications potentiellement mortelles.

#### Quelle peut être la vision du dermatologue sur ces recommandations ?

Les recommandations émises par le CRI et la SFR selon la méthodologie

de la HAS fournissent une large base de réflexion pour les dermatologues, en l'absence de démarche similaire initiée par la communauté dermatologique.

Pour autant, le résultat semble en deçà des espérances, pour les raisons suivantes : *in fine*, peu de recommandations sont très argumentées par l'EBM, la très grande majorité reposant sur des avis d'experts ; par rapport aux dernières recommandations du CRI, les modifications sont rares ; les modalités pratiques de prescription, les stratégies thérapeutiques et le rapport bénéfice/risque de chaque molécule ne sont pas abordés ; certaines situations de pratique courante ne sont pas traitées (insuffisance cardiaque, pathologies infectieuses courantes et opportunistes par exemple). Les limites pratiques de ces recommandations sont donc évidentes.

De plus, il s'agit de recommandations fournies essentiellement sur l'expérience rhumatologique (2 dermatologues sur 40 médecins impliqués dans les groupes de travail), ce qui correspond à une réalité de terrain, sachant que plus de 70 % des prescriptions françaises d'anti-TNF émanent des rhumatologues. Or, les malades et les pratiques dermatologiques/rhumatologiques ne sont pas les mêmes. En effet, les anti-TNF ont été introduits en rhumatologie plusieurs années plus tôt, et la prescription des rhumatologues libéraux est supérieure à celle des dermatologues libéraux.

En dermatologie, les prescriptions respectant l'AMM ne concernent que le psoriasis cutané ± articulaire. En rhumatologie, les prescriptions d'anti-

TNF se répartissent comme suit : 60 % de PAR, 40 % de SPA dont 9 % de rhumatismes psoriasiques [2]. Les cursus thérapeutiques des malades psoriasiques traités par anti-TNF sont différents selon la spécialité, en particulier le délai moyen entre le premier traitement systémique et la première biothérapie (13 ans en dermatologie contre 5 ans en rhumatologie). La typologie de nos malades diffère également : les malades dermatologiques sont plus souvent de sexe masculin, et l'on trouve plus souvent une surconsommation d'alcool, des dyslipidémies, des atteintes unguéales et des antécédents familiaux de psoriasis [3].

De fait, on peut considérer que les modalités de traitement, les bilans préthérapeutiques (type de cancer à rechercher par exemple) et la surveillance ne sont pas identiques pour les deux spécialités. Les recommandations du CRI et de la SFR doivent donc être déclinées en fonction de chaque spécialité et de chaque malade car elles ont été essentiellement rédigées pour la PAR et la SPA et non pour le psoriasis cutané.

#### Bibliographie

1. GOËB V *et al.* *Rev Rhum*, 2013;80:459-466.
2. OREFICE D *et al.* *Joint Bone Spine*, 2014;S1297-S1319.
3. ADNOT-DESANLIS L *et al.* *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:355-362.

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

# Les traitements combinés dans l'acné : intérêts et actualités

L'acné est une maladie inflammatoire chronique du follicule pilosébacé très fréquente chez les adolescents. Le traitement, que le patient souhaiterait rapide et définitif, sera long et lui demandera de la persévérance. Les traitements topiques à base de rétinoïdes sont la première ligne de traitement de l'acné moyenne à modérée dans les formes rétentionnelles ou inflammatoires, et leur association avec un antibiotique local est la référence selon les recommandations internationales.

Les rétinoïdes topiques ont une action comédolytique et anticomédogène, ils normalisent la desquamation et ont des propriétés anti-inflammatoires. Les antibiotiques locaux ciblent le *P. acnes*, ont une action anti-inflammatoire. Cette association a l'avantage d'être plus rapidement efficace et de permettre une meilleure pénétration de l'antibiotique dans le follicule pileux. Zanea est un gel associant trétinoïne à 0,025 % et clindamycine à 1 %. Le Pr P. Beaulieu a présenté trois essais cliniques, multi-

centriques, randomisés, en double insu, d'une durée de 12 semaines par sujet (visites à S2, S4, S8, et S12 en analyse primaire des données en ITT et secondaire en perprotocole) menés sur 4550 patients. Les critères d'inclusion étaient les suivants : sujets de plus de 12 ans, ayant 20 à 50 lésions inflammatoires (papules, pustules), 20 à 100 lésions non-inflammatoires (comédons ouverts ou fermés) et 2 nodules au maximum (lésions inflammatoires de plus 5 mm de diamètre). Ces essais comparaient Zanea à la clindamycine seule ou à la trétinoïne seule ou à un placebo.

Zanea a permis une réduction significative du nombre de lésions inflammatoires et rétentionnelles comparativement aux monothérapies (clindamycine ou trétinoïne) ou au placebo. L'efficacité de Zanea a été identique sur les acnés légères à modérées et les acnés sévères. À 12 semaines, une plus grande réduction des lésions et un plus grand nombre de patients blanchis ou presque blanchis étaient observés sous Zanea.

À 2 semaines, Zanea induisait des poussées de lésions inflammatoires chez moins de 8 % des patients et cela quelle que soit la sévérité de l'acné. 1,3 % d'interruption de traitement lié à un effet indésirable ont été rapportés. Enfin, à 12 semaines, les réactions locales sous Zanea étaient les suivantes : érythème (26 %), desquamation (17 %), prurit (4 %), sensation de brûlure (4 %), picotements (2 %).

Une étude a comparé la tolérance de l'association clindamycine/trétinoïne avec l'association adapalène/péroxyde de benzoyle sur 27 sujets qui ont appliqué les topiques sur chaque hémiface pendant 21 jours. Les patients rapportaient moins de brûlure, moins de prurit, moins de perte insensible en eau sur l'hémiface traitée par l'association clindamycine/trétinoïne. Il n'y avait pas de différence concernant l'érythème ou la sécheresse cutanée.

En conclusion, l'association complémentaire trétinoïne à 0,025 % et clindamycine à 1 %, commercialisée sous le nom de Zanea, permet une plus grande efficacité sur les lésions rétentionnelles et inflammatoires comparativement aux topiques en monothérapie et est bien tolérée.

Rédaction : C. Velter

Compte rendu de la communication du Pr P. Beaulieu présentée dans le cadre du symposium Meda Pharma organisé au cours des JDP.

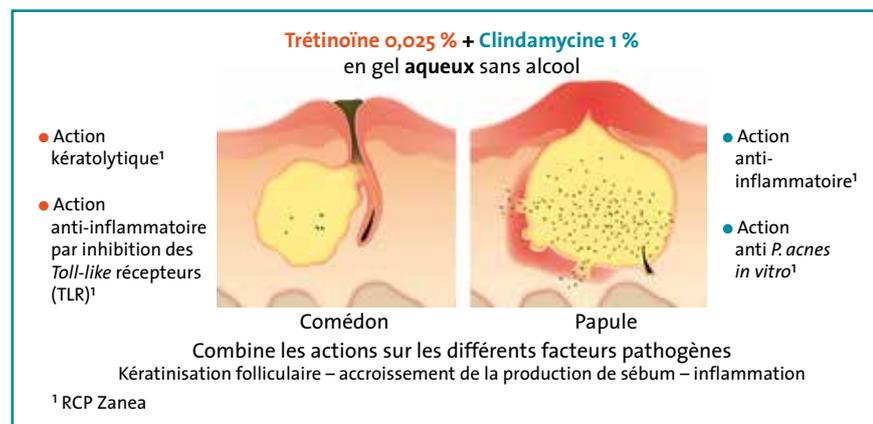


Fig. 1 : Association clindamycine/trétinoïne sur les différents facteurs pathogènes.

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

## CONGRÈS Journées Dermatologiques de Paris

# Biothérapies : 10 ans de recul depuis la mise sur le marché des anti-TNF $\alpha$

**L**e psoriasis, dermatose érythémato-squameuse chronique, touche 3 millions de personnes en France. Les comorbidités associées sont importantes : risque d'événements cardiovasculaires majeur, rhumatisme psoriasique diagnostiqué chez plus de 20 % des patients, dépression et anxiété chez près de 15 % et 11 % des patients respectivement, réduction de la qualité de vie et retentissement économique souvent sous-estimé.

Les anti-TNF $\alpha$  permettent un bon contrôle de la maladie. Il en existe plusieurs dont les plus utilisés sont : l'etanercept, l'adalimumab et l'infliximab, ils diffèrent selon leur structure. Ces traitements sont indiqués pour un PASI > 10, un DLQI > 10 (pour l'infliximab : PASI > 20 et DLQI > 18) et en réponse inadéquate à au moins deux traitements systémiques conventionnels incluant le méthotrexate, la ciclosporine et la puva-thérapie ; ou en cas d'intolérance ou de contre-indications à ces thérapeutiques. Ils sont aussi recommandés dans le traitement du rhumatisme psoriasique. Par des phénomènes d'immunogénicité, les patients peuvent développer des anticorps dirigés contre ces molécules qui peuvent ou non être neutralisants et, dans ce cas, influencer la réponse clinique (ceux dirigés contre l'etanercept ne sont pas neutralisants). Des études ont montré une réduction globale de l'efficacité de ces molécules au cours du temps, pouvant être en partie liée à l'immunogénicité. L'etanercept a montré une réponse clinique intéressante dans

le rhumatisme psoriasique sur les formes périphériques, axiales, mixtes mais aussi sur les dactylites et les enthésites, et permet de ralentir et de stabiliser les destructions ostéoarticulaires. L'etanercept assure ainsi un maintien thérapeutique significativement supérieur à l'infliximab et à l'adalimumab dans le rhumatisme psoriasique.

Les anti-TNF $\alpha$  sont maintenant utilisés depuis plus de 15 ans, et nous avons du recul sur leurs effets indésirables. Le risque d'infections sévères est rare : 5 à 6/100 patients-années et est très faible chez le sujet jeune sans comorbidité et sans cotraitement. Ce risque est surtout lié à l'usage des corticoïdes. Les recommandations actuelles insistent sur l'importance de mettre à jour les vaccins grippe/pneumocoque et de dépister une tuberculose latente. Les vaccins vivants sont contre-indiqués (BCG, ROR, fièvre jaune...). Le risque de cancer est accru pour les carcinomes cutanés et les mélanomes. Il n'y a pas de surrisque de cancer solide ni de récurrence pour des durées d'exposition de l'ordre de 5 à 10 ans. Au-delà, le risque n'est pas connu.

Les anti-TNF $\alpha$ , par le contrôle de l'inflammation, réduisent le risque cardiovasculaire dans la PR. L'usage des anti-TNF $\alpha$  est aussi associé à une prise de poids notamment au début du traitement, il conviendra de mettre en place une prise en charge nutritionnelle adéquate. Les anti-TNF $\alpha$  peuvent aussi conduire à des réactions paradoxales à type d'éruption psoriasiforme ou de

MICI. Une grossesse sous anti-TNF $\alpha$  est à éviter et une alternative doit être trouvée. L'allaitement est également déconseillé compte tenu du passage et de l'immuno-dépression de l'enfant secondaire dont le protocole de vaccination sera alors à adapter (BCGite). Sous anti-TNF $\alpha$ , il n'y pas de défaut ou de retard de cicatrisation, mais il existe une majoration du risque infectieux per- ou postopératoire selon le contexte et le type de chirurgie. L'âge avancé ne doit pas interférer avec la décision de traiter par anti-TNF $\alpha$ , mais il faudra alors tenir compte des comorbidités et du ratio bénéfice/risque favorable et privilégier la voie sous-cutanée. Il est intéressant de signaler ici que l'etanercept a une AMM dans le psoriasis modéré à sévère à partir de 6 ans.

Les biomédicaments constituent un changement de paradigme et une innovation conceptuelle et technologique. Le profil de tolérance est mieux compris et mieux maîtrisé. Il reste encore à affiner leur stratégie d'utilisation, à évaluer le risque au long cours des plus récents.

*Rédaction : Dr C. Velter*

*D'après une communication des laboratoires Pfizer présentée dans le cadre des JDP le 10 décembre.*

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