



Mensuel # 247 • Décembre 2015

# réalités

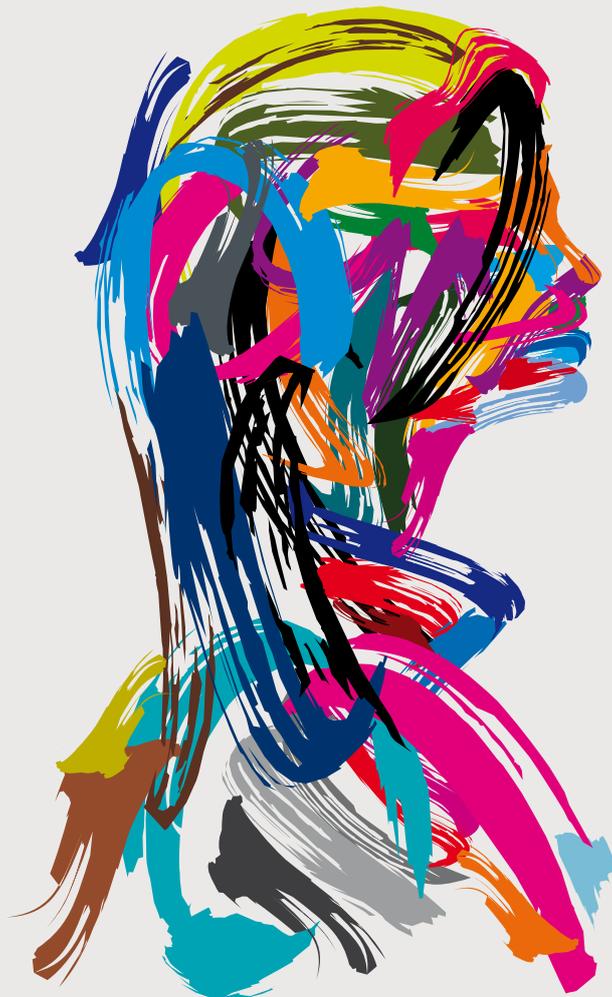
*thérapeutiques en* DERMATO-VÉNÉROLOGIE



## Comptes rendus des 11<sup>es</sup> JIRD

15 et 16 octobre 2015

Palais des Congrès de Versailles



# réalités

THÉRAPEUTIQUES  
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, 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

Imprimerie Trulli – Vence  
Commission Paritaire : 0117 T 81119  
ISSN : 1155-2492  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2015



Décembre 2015 #247

JEUDI 15 OCTOBRE 2015

Peau et tube digestif

### ↳ MISE AU POINT INTERACTIVE

7 Muqueuses et MICI  
E. Delaporte

13 Gluten : intolérance ou allergie ?  
P. Tounian

14 • Hyperferritinémie, que faire ?  
15 • Hépatite chronique virale C :  
quoi de neuf ?  
V. Canva

### ↳ QUESTIONS FLASH

10 Carences et maladies inflammatoires  
chroniques de l'intestin  
D. Bessis

18 Conduite à tenir en présence d'une  
aphtose récidivante  
C. Francès

JEUDI 15 OCTOBRE 2015

Peau et articulations

### ↳ MISES AU POINT INTERACTIVES

22 Rhumatisme psoriasique :  
classification et évaluation  
D. Wendling

30 La maladie de Verneuil est aussi  
rhumatologique  
P. Richette

27 Stratégies thérapeutiques dans le  
rhumatisme psoriasique  
P. Claudepierre

31 Suivi des biomédicaments en ville  
E. Begon

32 Syndromes arthro-cutanés : un  
diagnostic à portée de main ou du  
regard (maladies fréquentes)  
Ph. Humbert

### ↳ QUESTIONS FLASH

29 • Syndrome de Fiessinger-Leroy-  
Reiter : qu'en reste-t-il en 2015 ?  
• Devant un problème cutané, quand  
évoquer une spondyloarthrite ?  
C. Lukas

### ↳ LECTURE

34 Les biothérapies ont-elles  
véritablement révolutionné nos  
attitudes pratiques ?  
B. Godeau



---

### ⇨ MISES AU POINT INTERACTIVES

- 38** Troubles pigmentaires de l'enfant en question  
C. Chiaverini
- 44** Vitiligo  
T. Passeron
- 50** Test de prédisposition au mélanome : mythe ou réalité ?  
N. Soufir
- 53** Révolutions thérapeutiques dans le mélanome avancé  
C. Pagès, I. Chami, C. Lebbé

---

### ⇨ QUESTIONS FLASH

- 58** • Mosaïcisme pigmentaire
- 59** • Hamartomes épidermiques et syndromes associés  
H. Aubert
- 61** • Troubles pigmentaires de l'ongle
- 62** • Nævus et mélanomes unguéaux  
R. Baran

- 62** Mélasma : prise en charge thérapeutique en 2015  
T. Passeron
- 63** La télémedecine dans le dépistage du mélanome : une évolution nécessaire ?  
F. Guibal
- 64** La dermoscopie dans les lésions pigmentées : une séméiologie évolutive  
J.-F. Sei
- 66** Vidéodermoscopie et mélanome : quels patients, quels bénéfices ?  
N. Madjlessi-Ezra
- 67** Place du ganglion sentinelle et des traitements adjuvants dans le mélanome en 2015  
C. Pagès
- 68** Tumeurs mélanocytaires d'interprétation difficile : messages pratiques pour le clinicien  
M. Battistella
- 69** Troubles pigmentaires sur peaux richement pigmentées  
A. Petit

---

### ⇨ MISE AU POINT

- 71** Complications, comorbidités et maladies associées à la maladie de Verneuil  
F. Maccari, G. Gabison

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Muqueuses et MICI



→ **E. DELAPORTE**  
 Université de Lille 2,  
 Service de Dermatologie,  
 Hôpital Huriez, CHRU, LILLE.

**L**es maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) – maladie de Crohn et rectocolite hémorragique (RCH) – sont des affections à médiation immune, polygéniques, évoluant par poussées, et touchant avec prédilection les adolescents et les adultes jeunes. Elles résultent d'une anomalie de la réponse immunitaire de l'intestin vis-à-vis de composants de la flore bactérienne survenant chez des sujets génétiquement prédisposés. L'instabilité et la réduction de la biodiversité du microbiote (dysbiose) sont actuellement les facteurs étiopathogéniques les plus étudiés dans la maladie de Crohn.

Les manifestations cutanéomuqueuses sont parmi les plus fréquentes des atteintes extradigestives des MICI [1]. On considère qu'environ 30 % des malades en présenteront au moins une au cours de l'évolution de leur affection. Les muqueuses et les semi-muqueuses sont

souvent le siège de lésions, spécifiques ou non, qui peuvent être précessives, ce qui en fait tout l'intérêt pour le dermatologue [2]. Les manifestations des carences, fréquentes dans ce contexte, sont traitées dans la question du Pr. D. Bessis [3].

## La muqueuse oculaire

Les principales manifestations ophtalmologiques s'intègrent dans le cadre des dermatoses neutrophiliques, que l'on classe parmi les dermatoses réactionnelles au cours des MICI. C'est au cours du syndrome de Sweet et du syndrome arthro-cutané des MICI (syndrome rare, mais non exceptionnel, classiquement plutôt observé au cours de la RCH, individualisé dans la littérature sous d'autres appellations : éruption vésiculeuse de la RCH ou vasculite pustuleuse) que l'on peut observer ces manifestations : conjonctivite, kératite, sclérite, épisclérite et iritis [4, 5]. Les atteintes oculaires sont exceptionnelles au cours du *pyoderma gangrenosum* (PG).

## La muqueuse buccale

Les lésions pré-cancéreuses et cancéreuses ne seront pas traitées dans cette question [6].

### 1. L'aphtose buccale

Sa prévalence au cours des MICI est d'environ 20 %. Sur le plan clinique, il s'agit le plus souvent d'aphtes communs. Parfois, dans les MC, on observe une aphtose miliaire, des aphtes à tendance extensive ou des aphtes bipolaires. La relation avec l'évolutivité de la MICI est loin d'être constante (ce parallélisme

n'est noté que dans 10 % des cas dans notre expérience). Les aphtes peuvent précéder les manifestations digestives. Il est important de vérifier, devant toute aphtose récidivante, l'absence de tendance diarrhéique, de lésion péri-anale, de déficit en acide folique, en fer ou en vitamine B12 en rapport avec une malabsorption et pratiquer au moindre doute une exploration digestive, surtout s'il existe une notion d'antécédent familial de MICI. Les lésions aphtoïdes chroniques doivent faire évoquer la possibilité de lésions spécifiques. Les aphtes de grande taille, douloureux, peuvent être traités par colchicine (généralement bien tolérée malgré la MICI), dapsone ou thalidomide. La pentoxifylline peut parfois être utile dans cette indication.

### 2. La pyostomatite-pyodermite végétante (PPV)

La PPV est une affection rare, dont la particularité est d'être associée, dans 75 % des cas, à une MICI qu'elle peut révéler [7]. La RCH est plus fréquemment trouvée que la MC. Sa description initiale par Hallopeau, ainsi que la positivité de l'immunofluorescence directe (IFD) mentionnée dans quelques cas, expliquent la confusion souvent faite avec le pemphigus végétant du même auteur. La PPV est une entité qui doit être intégrée dans le spectre des dermatoses neutrophiliques. Des observations familiales, dans lesquelles la PPV est contemporaine d'un PG, viennent renforcer cette idée.

Cliniquement, il s'agit de pustules de la muqueuse buccale qui, par coalescence, donnent un aspect très caractéristique en "traces d'escargot". Elles siègent principalement sur les gencives, la face interne des joues, le palais et les lèvres. La langue et le plancher buccal sont res-

## MISES AU POINT INTERACTIVES

pectés. Ces lésions indolores se rompent facilement et font place à des érosions à tendance végétante. Les localisations aux muqueuses génitales sont possibles, mais exceptionnelles. Dans la moitié des cas, il existe des lésions pustuleuses et végétantes cutanées, localisées préférentiellement au scalp et aux grands plis, justifiant l'appellation "pyostomatite-pyodermite végétante". Ces lésions apparaissent généralement en même temps que les lésions muqueuses, voire secondairement, ce qui en facilite le diagnostic.

Histologiquement, les pustules sont intra- et/ou sous-épithéliales, et contiennent de nombreux neutrophiles associés à quelques éosinophiles. L'acantholyse est inconstante et, quand elle existe, elle est uniquement focale. Une faible positivité de l'IFD, non spécifique, peut s'observer. Les cas dans lesquels l'IFD révèle un marquage intra-épidermique en mailles de filet correspondent probablement à des pemphigus végétants. Dans les deux observations dans lesquelles un immunotransfert a été réalisé, aucun anticorps circulant n'a été détecté. La corticothérapie générale est le traitement de choix de la PPV, mais n'est pas constamment efficace. La dapsonne et les anti-TNF constituent une alternative thérapeutique intéressante.

### 3. Les lésions granulomateuses spécifiques

Celles-ci ne concernent que la MC et sont définies par un aspect histologique identique à celui retrouvé au niveau intestinal. Il faut préciser que le granulome giganto-cellulaire, très évocateur en l'absence de nécrose caséuse, n'est trouvé que dans environ 1/3 des cas dans les lésions cutané-muqueuses, et il est important de demander à l'histopathologiste de réaliser des coupes sériées et d'user le bloc à sa recherche. Le polymorphisme des lésions orofaciales est trompeur et implique de bien connaître la pathologie de la muqueuse buccale, car de nombreux diagnos-

tics différentiels peuvent être évoqués devant certains aspects. Il peut s'agir d'ulcérations linéaires des sillons gingivogaux; d'ulcérations aphthoïdes; de lésions polypoïdes de la muqueuse vestibulaire, jugale ou labiale; d'une gingivite hypertrophique; d'une hyperplasie œdémateuse et fissurée de la face interne des joues réalisant un aspect "en pavé" (*cobblestone*), proche de celui observé sur la muqueuse intestinale; d'une chéilite granulomateuse, qui se manifeste par un œdème induré d'une ou des deux lèvres, épisodique au début, puis permanent. L'atteinte labiale est habituellement asymétrique, fissuraire et s'accompagne d'une perlèche.

Les biopsies profondes, avec réalisation de nombreux plans de coupe, sont nécessaires pour mettre en évidence les petits granulomes non caséux qui permettent de retenir le diagnostic de granulomatose oro-faciale (GOF), mais pas de MC quand la macrochéilite est isolée [8]. En l'absence d'argument pour une sarcoïdose, il faut réaliser un bilan digestif au moindre signe d'appel, car ce tableau de GOF est souvent précoce et peut précéder de plusieurs années les manifestations intestinales, surtout chez l'enfant. Devant une chéilite granulomateuse, la présence d'ulcérations de la muqueuse buccale, d'une atteinte des sillons vestibulaires, d'une élévation de la CRP, d'une baisse des taux d'hémoglobine et de ferritine, est évocatrice d'une MC.

L'observation de lésions de la muqueuse buccale impose l'examen de la muqueuse anale, car ces deux sites sont souvent atteints de manière concomitante.

### Les muqueuses anales et génitales

#### 1. Les lésions ano-périnéales

Ce sont les plus fréquentes des manifestations cutanéomuqueuses de la MC, observées dans 35 à 40 % des

cas, surtout en cas d'atteinte colique. Elles précèdent les signes digestifs dans 8 à 30 % des cas, généralement de quelques mois, parfois de quelques années. Les aspects cliniques sont très variés: fissures péri-anales plus larges que les fissures banales, lésions végétantes à type de pseudomarisques œdémateuses, ulcérations linéaires et profondes en coup de couteau, ulcérations creusantes pouvant entraîner une destruction du sphincter anal, abcès se compliquant de fistules anales, périnéales ou rectovaginales. L'évolution de ces lésions est marquée par des successions de poussées et de rémissions, généralement indépendantes de l'activité intestinale de la MC. Du fait de la chronicité de ces lésions, il faut se méfier de la possible survenue de carcinomes épidermoïdes, ce qui implique non seulement une surveillance clinique régulière, mais aussi la réalisation de biopsies au moindre doute. Ces tableaux de suppuration périnéo-fessière peuvent correspondre aussi à d'authentiques maladies de Verneuil [9].

#### 2. Les lésions génitales

Elles s'observent, en général, chez des patients dont la MC, le plus souvent colique ou colorectale, est connue depuis plusieurs années. Pouvant, dans certains cas, précéder les manifestations intestinales, ces atteintes génitales sont parfois isolées mais sont plus souvent associées aux atteintes ano-périnéales. Chez la femme, le diagnostic doit être évoqué en présence d'ulcérations linéaires vulvaires en coup de couteau ou d'un œdème labial induré douloureux, souvent asymétrique. Des lésions identiques peuvent également être observées chez l'enfant. Les localisations masculines sont exceptionnelles et se présentent sous la forme d'œdème scrotal et/ou pénien, de phimosis serré acquis, d'ulcérations chancrifformes ou linéaires caractéristiques.

## Les lésions péristomiales

Les dermatoses péristomiales sont fréquentes, surtout en cas d'iléostomies, d'étiologies diverses et difficiles à traiter. En dehors des dermatoses pré-existantes (eczéma, psoriasis) et souvent auto-entretenu par phénomène de Koebner, on distingue les lésions survenant précocement des dermatoses plus tardives et souvent chroniques. Dans le premier groupe, on trouve le PG, la fistule entéro-cutanée ou l'hématome surinfecté. La localisation péristomiale du PG est observée dans environ 10 % des cas. Il s'agit essentiellement de malades atteints de MC avec iléostomie. Ce type de PG, favorisé par les diverses agressions auxquelles est soumise la peau péristomiale, apparaît en moyenne 2 mois après la réalisation de la stomie, mais des périodes plus longues, allant jusqu'à 3 ans, ont été observées. Les antiseptiques iodés doivent être évités du fait d'un phénomène de pathergie à l'iode (activation des polynucléaires neutrophiles).

Plus tardivement, on observe des lésions spécifiques (MC péristomiales) et, surtout, des dermatites irritatives ou causatives, qui se compliquent fréquemment de surinfections bactériennes ou fongiques. Les vraies dermatites de contact (latex, pâtes adhésives...) sont rares, mais il ne faut pas hésiter à pratiquer des épidermo-tests en cas de doute. Pour terminer, les diagnostics sus-cités ayant été éliminés, il faut penser à évoquer une pathomimie. L'intervention d'une infirmière stomathérapeute est souvent requise pour venir à bout de ces dermatoses péristomiales, dont la désespérante chronicité altère sérieusement la qualité de vie des malades.

### Bibliographie

1. DELAPORTE E, PIETTE F. Peau et affections du tube digestif. *EMC - Dermatologie*, 2015 [98-876-A-10]
2. KATSANOS KH, TORRES J, RODA G *et al.* Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015;42:40-60.
3. LEVAVASSEUR M, BECQUART C, PAPE E *et al.* Severe scurvy: an underestimated disease. *Eur J Clin Nutr*, 2015;69:1076-1077.
4. BAARTMAN B, KOSARI P, WARREN CC *et al.* Sight-threatening ocular manifestations of acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Dermatology*, 2014;228:193-197.
5. BENZIMRA J, LOW-BEER J, TWOMEY J. A case of peripheral ulcerative keratitis associated with neutrophilic dermatosis of the dorsal hand. *Int Ophthalmol*, 2011;31:149-151.
6. KATSANOS KH, RODA G, BRYGO A *et al.* Oral Cancer and Oral Precancerous Lesions in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*, 2015 Jul 10. [Epub ahead of print]
7. NICO MMS, HUSSEIN TP, AOKI V *et al.* Pyostomatitis vegetans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermitis vegetans, and pemphigus. *J Oral Pathol Med*, 2012;41:584-588.
8. O'NEILL ID, SCULLY C. Biologics in oral medicine: oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Diseases*, 2012;18:633-638.
9. KAMAL N, COHEN BL, BUCHE S *et al.* Features of Patients With Crohn's Disease and Hidradenitis Suppurativa. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015 May 5 [Epub ahead of print]

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

## QUESTIONS FLASH

### Carences et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

D. BESSIS

Département de Dermatologie,  
Hôpital Saint Eloi, CHRU de MONTPELLIER.

Les dermatoses carencielles sont fréquentes au cours des maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), mais leur prévalence est variable en fonction de l'atteinte primitive digestive (maladie de Crohn [MC] ou colite ulcéreuse), du type de micronutriment déficient (**tableau I**) [1-3]. Elles sont liées à plusieurs facteurs souvent intriqués :

- diminution de prise alimentaire (anorexie, régimes sélectifs "diminués en résidus" ou "en lactose") ;
- augmentation des pertes intestinales (diarrhée, stéatorrhée et entéropathie exsudative) ;

- malabsorption (diminution de la surface d'absorption secondaire à l'inflammation, à une résection intestinale, un *bypass* ou une fistule) ;
- pertes excessives par augmentation du métabolisme ;
- interactions médicaments-nutriments ;
- nutrition parentérale totale prolongée.

Les déficits en micronutriments incluent :

- les vitamines hydrosolubles B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B5

Vitamines, oligoéléments et acides gras essentiels	Sources alimentaires	Manifestations dermatologiques carencielles	Prévalence d'après [1-3]
<b>Vitamine C (acide ascorbique)</b>	Légumes, fruits Foie	Scorbut : purpura et hyperkératose périfolliculaire, hémorragies cutanées, gingivite hémorragique	> 50 % (MC)
<b>Vitamine A</b>	<i>Rétinol</i> : foie, lait, beurre, fromages, œufs et poissons <i>Caroténoïdes</i> : carottes, épinards, choux, courges, abricots, oranges et melons	Phrynodermie : papules kératosiques folliculaires des coudes et genoux, parfois diffuses (épaules, fesses, membres), xérose cutanée, hyperpigmentation	Non connue
<b>Vitamine B1 (thiamine)</b>	Levure de bière, graines de céréales (riz, blé), pain complet, soja, viande de porc, foie, œufs, lait et poissons	Signes cutanés du béribéri (second plan) : œdèmes des membres inférieurs, dermite séborrhéique, pigmentation brun-vert de la muqueuse jugale, kératodermie palmo-plantaire fissuraire, hémorragies unguéales	32 % (MC)
<b>Vitamine B2 (riboflavine)</b>	Levure, abats, lait, blanc d'œuf, poissons, viandes, légumes à feuilles vertes	Érythème facial type "dermite séborrhéique", chéilite fissuraire, glossite, perlèche, érythème des organes génitaux externes, blépharo-conjonctivite	Rare
<b>Vitamine B3 (niacine ou PP)</b>	Levure, viandes, poissons, céréales Synthèse endogène à partir du tryptophane	Signes cutanés de la pellagre : érythème douloureux des zones photo-exposées, rouge puis brun « cannelle », collier de Casal, atteinte muqueuse inconstante (chéilite, glossite, perlèche, érosions orales et péri-anales)	Rare cas de pellagre
<b>Vitamine B5 (acide pantothénique)</b>	La plupart des aliments : œufs, viandes, lait, poissons, légumes, fruits	Alopécie avec canitie	Non connue
<b>Vitamine B6 (pyridoxine)</b>	Foie, farine de blé, maïs, viandes, poissons, fruits, légumes, œufs, lait	Dermite séborrhéique, glossite, érythème pellagroïde	10-30 % MICI
<b>Vitamine B8 (biotine ou H)</b>	Levure de bière, légumes, chocolat, foie, rognons, jaune d'œuf, produits laitiers, viandes	Eczéma péri-orificiel, alopécie, glossite atrophique Xérose cutanée, desquamation fine des extrémités	Rare
<b>Vitamine B9 (acide folique)</b>	Légumes verts, levure, lait, foie, viandes, œufs	Pigmentation brun-gris réticulée des zones corporelles photo-exposées ; glossite, chéilite	9-30 % MICI (surtout MC)
<b>Vitamine B12 (cobalamine)</b>	Foie, rognons, jaune d'œuf, viandes, poissons, fromage, lait	Hyperpigmentation acrale, parfois diffuse ; grisonnement pré-maturé et réversible des cheveux (rare) Glossite atrophique (Hunter)	11-22 % (MC) ; 48-100 % si résection iléale
<b>Vitamine K</b>	Végétaux verts (épinards, choux), foie, viandes Flore intestinale après la période néonatale	Purpura pétéchiol ou ecchymotique	31 % MICI
<b>Zinc</b>	Huîtres, foie de veau et de porc, germe de blé, pain complet, bœuf, jaune d'œuf, soja, poissons gras, crustacés, haricots secs, lentilles	Lésions de type acrodermatite entéropathique Lésions faciales à type de dermite séborrhéique Acné Chevelure clairsemée, lignes de Beau	Non connue
<b>Fer</b>	Viandes, volaille, poissons, abats	Alopécie, glossite, perlèche Fragilité unguéale, koïlonychie	36-90 % MICI
<b>Sélénium</b>	Poissons, coquillages, crustacés, produits laitiers, viandes	Dépigmentation (pseudo-albinisme) de la peau et des cheveux, leuconychies, lésions de type acrodermatite entéropathique	Non connue
<b>Acides gras essentiels</b>	Huiles de poisson (ω-3), huiles végétales (ω-6)	Alopécie, altération texture et couleur des cheveux, érosion des plis, xérose cutanée, lésions de type dermite séborrhéique	> 25 %

TABLEAU I : Vitamines et oligoéléments : sources alimentaires et manifestations dermatologiques de leurs carences.

NOUVEAU

# EPITHELIALE A.H DUO

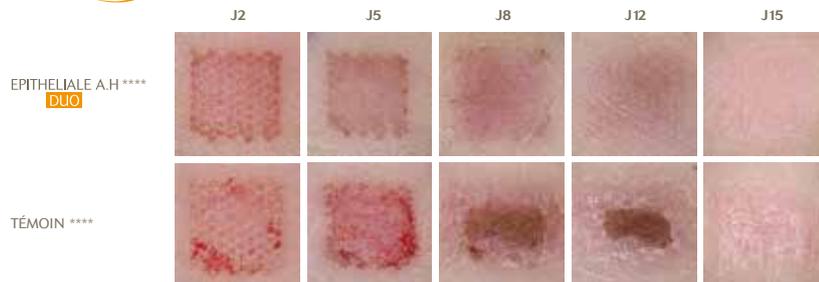
Crème ultra-réparatrice  
*Anti-marques*

INNOVATION BREVETÉE\*  
CICAHYALUMIDE®

Une **DOUBLE** EFFICACITÉ

1 **ULTRA-RÉPARATION**  
migration kératinocytaire\*\* X5

2 **ANTI-MARQUES**  
satisfaction en 15 jours\*\*\* 94%



A-DERMA  
AVOINE RHEALBA®

\* Brevet déposé.

\*\* Test in vitro sur l'actif CICAHYALUMIDE® (association Dipeptide L-ALA-L-GLU + Extrait de Plantules d'Avoine Rheelba® + Acide Hyaluronique) sur la migration des kératinocytes.

\*\*\* Pourcentage de satisfaction portant sur la mention diminution des marques après 15 jours d'utilisation. Etude mono-centrique réalisée sur 26 adultes et 25 enfants présentant des indications pouvant laisser des marques.

\*\*\*\* Étude post laser ERBIUM YAG réalisée sur 21 sujets.

## QUESTIONS FLASH

(acide pantothénique), B6 (pyridoxine), B8 (biotine), B9 (folates), B12 (cobalamine) et C (acide ascorbique);

- les vitamines liposolubles A, D, E et K;
- les macrominéraux : calcium, phosphore, potassium, magnésium et fer;
- les éléments-traces : zinc, cuivre, sélénium;
- les acides gras essentiels.

Les carences s'observent avec prédilection au cours de la MC, en particulier compliquée de fistules ou de sténoses. Elles peuvent cependant être présentes au cours de formes mineures de MICI, voire lors de leur rémission.

Les tableaux cliniques dermatologiques résultant des déficits nutritionnels au cours des MICI ne sont pas stéréotypés et ont le plus souvent pour origine des carences multiples (**tableaux I et II**) [4]:

- La dermite de type acrodermatite entéropathique (eczématiforme avec atteinte péri-orificielle et muqueuse) (**fig. 1**) ou d'aspect séborrhéique (**fig. 2**) s'observe électivement au cours des déficits en zinc, car les déficits en vitamines B2, B3, B8 sont rares au cours des MICI. Cependant, il s'agit le plus souvent d'un tableau clinique partiel, à évoquer face



**FIG. 1:** Dermite de type acrodermatite entéropathique au cours d'un déficit en zinc compliquant une maladie de Crohn, sous nutrition parentérale exclusive, sans apport supplémentaire en zinc.

à un intertrigo de la région génito-périnéale, un érythème et/ou un œdème sensible des organes génitaux externes ou un eczéma craquelé. Le rôle éventuel d'un déficit en acides gras essentiels associé (25 % au cours des MICI) n'est pas connu. L'abaissement du zinc plas-

matique n'est ni constant ni spécifique. Le traitement repose sur une supplémentation orale (à jeun) en zinc (1-3 mg/kg/j) permettant une rapide amélioration des lésions cutanées.

- L'hyperkératose folliculaire est évocatrice du déficit en vitamine C, en particulier si elle s'accompagne d'un purpura péri-folliculaire localisé (scor-

Signes cutanéomuqueux	Déficit vitaminique ou en oligoéléments
Lésions de type dermite séborrhéique	<b>B2, B6, B1, B3 (PP), B8 (H), zinc, acides gras essentiels</b>
Lésions de type acrodermatite entéropathique	<b>Zinc, B2, B3, B8, acides gras essentiels, sélénium</b>
Intertrigo	<b>B6, B8</b>
Éruption ichtyosiforme, hyperkératose folliculaire	<b>A, B2, E, acides gras essentiels</b>
Hyperpigmentation	<b>B12, B9, B3, C</b>
Œdème	<b>B1, C</b>
Hyperkératose folliculaire avec purpura	<b>C</b>
Glossite, chéilite	<b>B2, B6, B12, B8, B3, A, fer, zinc</b>
Stomatite	<b>B2, B6</b>
Dermite photodistribuée	<b>B3, B2, B6, zinc, acides gras essentiels</b>
Purpura ecchymotique	<b>C, K</b>

**TABEAU II:** Principaux signes cutanéomuqueux au cours des déficits nutritionnels.



**FIG. 2:** Dermite de type séborrhéique au cours d'un déficit acquis en zinc.



**FIG. 3 :** Hyperkératose folliculaire et purpura folliculaire au cours d'un scorbut compliquant une maladie de Whipple.

but), avec prédilection sur les faces d'extension des membres et sur l'abdomen (**fig. 3**). Les altérations muqueuses (hypertrophie gingivale, érosions hémorragiques) sont évocatrices, mais souvent plus tardives. Le diagnostic est confirmé par la réponse thérapeutique rapide après supplémentation vitaminique C. L'hyperkératose folliculaire du déficit en vitamine A est plus rare. Elle touche les faces d'extension des membres et s'associe à une xérose cutanée et à un prurit.

- Une glossite incite à rechercher un déficit en fer (**fig. 4**), en vitamine B12 (glossite de Hunter) ou en vitamine B9. Dans ces deux derniers cas, une pigmentation muqueuse ou corporelle, parfois réticulée, peut s'observer.

- Un purpura pétéchial ou ecchymotique doit faire rechercher un déficit en vitamine C ou en vitamine K (**fig. 5**).



**FIG. 4 :** Glossite et chéilite contrastant avec une pâleur cutanée au cours d'une carence martiale.



**FIG. 5 :** Purpura ecchymotique et hémorragique au cours d'un déficit en vitamine C (coll. Dr Ribeyre, Rodez).

### Bibliographie

1. HWANG C, ROSS V, MAHADEVAN U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*, 2012;18:1961-1981.
2. VAVRICKA SR, ROGLER G. Intestinal absorption and vitamin levels: is a new focus needed? *Dig Dis*, 2012;30 Suppl 3:73-80.
3. SIGUEL EN, LERMAN RH. Prevalence of essential fatty acid deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders. *Metabolism*, 1996;45:12-23.
4. SCRIVENER Y, BESSIS D. Dermatoses carenciales. In: Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ (Éds), *Dermatologie et Médecine*, vol. 4 : Manifestations dermatologiques des maladies d'organes. Springer-Verlag France, 2011:77.1-77.8.

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

## Gluten : intolérance ou allergie ?

**P. TOUNIAN**

Service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

À l'instar de nombreuses stars planétaires, les individus prétendant améliorer leur état de santé après avoir exclu le gluten de leur alimentation sont de plus en plus nombreux. On parle d'hypersensibilité au gluten. S'agit-il d'un pur effet de mode ou d'une véritable maladie jusque-là sous-estimée ?

### Comment définit-on l'hypersensibilité au gluten ?

Il s'agit d'une entité clinique se définissant par l'induction de symptômes digestifs ou extra-digestifs lors de l'ingestion de gluten et leur disparition après exclusion du gluten. Ce diagnostic ne peut être posé qu'après avoir exclu une authentique maladie cœliaque et une allergie au blé. Mais, contrairement à ces deux dernières pathologies, il n'existe aucun marqueur biologique ou histologique disponible pour étayer le diagnostic d'hypersensibilité au gluten.

### À quoi pourrait être due l'hypersensibilité au gluten ?

Elle pourrait avoir trois origines potentielles.

#### 1. Toxicité des FODMAPs

Les FODMAPs (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*) rassemblent le fructose, le lactose, les oligosaccharides et les polyols. Ingerés en quantités significatives, ils provoquent de multiples troubles digestifs et extra-digestifs chez des sujets souffrant d'intestin irritable. Le blé et l'orge sont riches en oligosaccharides qui pourraient être responsables des symptômes attribués au gluten. Dans une étude randomisée, 37 sujets se déclarant hypersensibles au gluten ont reçu, pendant une semaine, un régime sans FODMAPs qui a diminué les symptômes allégués chez tous les patients. Puis, ils ont ingéré, en double aveugle et en *cross-over*, un placebo, 2 g ou 16 g de gluten pendant une semaine. Tous se sont plaints de la réapparition de leurs symptômes, mais sans aucune différence entre le placebo ou le gluten [1].

#### 2. Allergie au blé atypique

Dans une étude comparant des patients se plaignant d'hypersensibilité au glu-

## QUESTIONS FLASH

ten avec deux autres groupes, l'un ayant un intestin irritable et l'autre une maladie cœliaque, des auteurs ont montré une plus grande fréquence d'antécédents allergiques et une infiltration d'éosinophiles plus importante dans la muqueuse intestinale [2]. Ces résultats suggéreraient que ces patients pourraient souffrir d'une forme atypique d'allergie non IgE-médiée au blé pour laquelle il n'existe, à ce jour, aucun moyen diagnostique fiable.

### 3. Maladie cœliaque *a minima*

Dans la même étude précédemment citée [2], les auteurs ont montré que les patients ayant une hypersensibilité au gluten avaient des prévalences d'IgA et IgG anti-gliadine positives (comme presque toutes les maladies cœliaques) et d'un haplotype HLA DQ2 ou DQ8 (présent dans 100 % des maladies cœliaques) 2 à 4 fois supérieures à celles rencontrées chez les patients souffrant d'un intestin irritable. En outre, l'expression des lymphocytes CD3 au sein de la muqueuse intestinale (très augmentée en cas de maladie cœliaque) est plus importante chez ces patients que chez des sujets témoins [3]. Enfin, un tiers des patients ayant une hypersensibilité au gluten présente des lésions histologiques intestinales de type Marsh 1 (augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale), qui correspond au premier stade histologique de la maladie cœliaque [4]. Tous ces éléments suggèrent que certains des patients se déclarant hypersensibles au gluten pourraient avoir une maladie cœliaque *a minima*.

### Conclusion

Certains patients se déclarant hypersensibles au gluten ont, en fait, le plus souvent un intestin irritable amélioré par l'exclusion du blé ou, plus rarement, une allergie atypique au blé ou une maladie cœliaque *a minima*. Mais gardons bien

à l'esprit que, dans la majorité des cas, l'amélioration alléguée de l'état de santé après exclusion du gluten et sa détérioration dénoncée après réintroduction du gluten sont simplement liées à un effet placebo/nocebo.

### Bibliographie

1. BIESIEKIERSKI JR, PETERS SL, NEWNHAM ED *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, 2013;145:320-328.
2. CARROCCIO A, MANSUETO P, IACONO G *et al.* Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*, 2012;107:1898-1906.
3. SAPONE A, LAMMERS KM, MAZZARELLA G *et al.* Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010;152:75-80.
4. VOLTA U, BARDELLA MT, CALABRÒ A *et al.* An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*, 2014;12:85.

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

## Hyperferritinémie, que faire ?

V. CANVA

Centre Expert Hépatites CHRU de Lille,  
Réseau Hépatites Nord-Pas-de-Calais, LILLE

**P**rotéine à double fonction, la ferritine est la protéine de stockage du fer. Elle intervient dans la réaction inflammatoire. Particulièrement présente dans les macrophages et les hépatocytes, son dosage sanguin est un reflet indirect des réserves en fer, mais non spécifique. Une hyperferritinémie est

définie par une valeur > 300 ng/mL chez l'homme et > 200 ng/mL chez la femme. Face à une hyperferritinémie, il convient en premier lieu d'écartier un certain nombre de diagnostics, tels qu'un syndrome inflammatoire, une consommation d'alcool, une hémolyse, ou une cytolyse hépatique ou musculaire. En second lieu, il faut, grâce au dosage du coefficient de saturation de la transferrine, rechercher une surcharge en fer, laquelle sera confirmée si deux dosages successifs objectivent une valeur > 45 % chez l'homme et > 40 % chez la femme. Elle sera quantifiée par l'IRM hépatique grâce à la détermination de la concentration intra-hépatique en fer (CHF, N < 36 µmol/g de foie sec) (**fig. 1A, B et C**).

Il existe 3 types d'hyperferritinémie :

- par surcharge en fer acquise ;
- par surcharge en fer génétique ;
- sans surcharge en fer.

**Les hyperferritinémies par surcharge en fer acquise** sont le fait de transfusions itératives ou d'une anémie par hémopathie chronique, d'une porphyrie cutanée tardive, d'une hépatopathie chronique telle que l'hépatite C. Néanmoins, le syndrome métabolique en est la cause la plus fréquente, avec un coefficient de saturation le plus souvent normal et une CHF en général inférieure à 3N.

**Les hyperferritinémies par surcharge en fer génétique** sont représentées en premier lieu, du fait de sa fréquence, par l'hémochromatose génétique HFE (type I) (mutation C282Y), avec une saturation souvent > 70 %. Très rarement, il s'agit de l'hémochromatose juvénile (type II) par mutation de l'hémojuvéline ou de l'hepcidine, de l'hémochromatose par mutation du gène codant pour le récepteur 2 de la transferrine (TFR2) (type III), toutes deux à saturation élevée, ou encore de l'hémochromatose par mutation de la ferroportine (type IV) ou de l'acéruléoplasminémie congénitale, lesquelles sont souvent à saturation normale.

# QUESTIONS FLASH

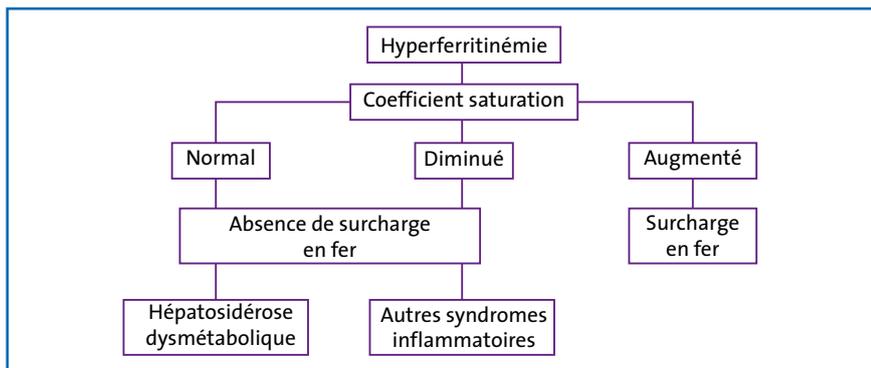


FIG. 1A.

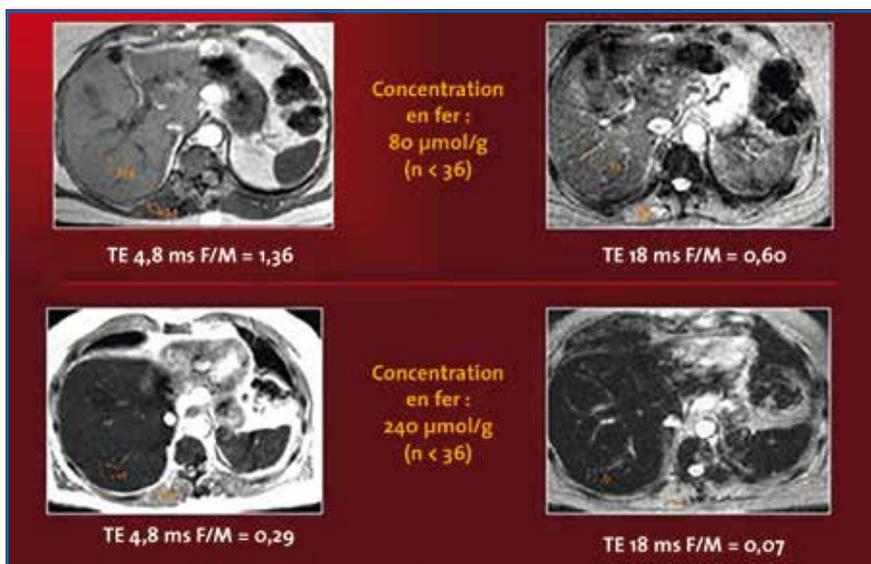


FIG. 1B.

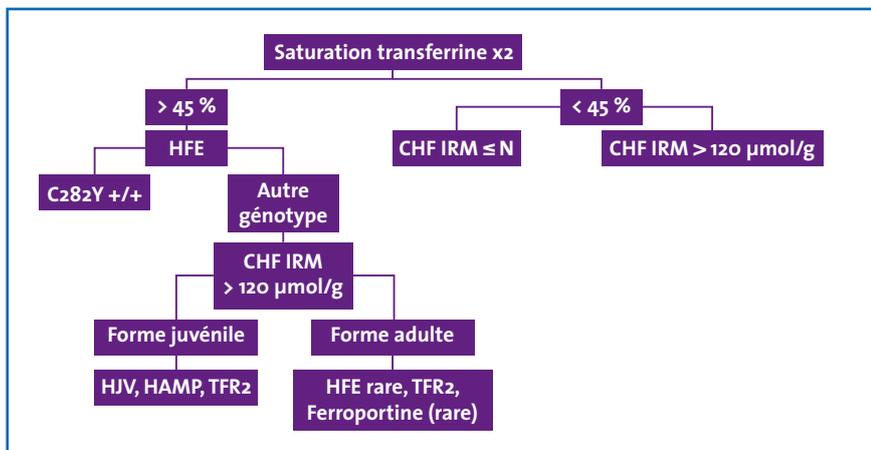


FIG. 1C.

**Les hyperferritinémies sans surcharge en fer** sont le fait du syndrome hyperferritinémie-cataracte par mutation sur la boucle IRE du gène FTL (L-ferritine) et la mutation du gène FTL (même tableau sans cataracte).

**Pour en savoir plus**

Conférence de consensus : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_432802/en/management-of-patients-with-hfe-related-haemochromatosis-type-1-haemochromatosis](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_432802/en/management-of-patients-with-hfe-related-haemochromatosis-type-1-haemochromatosis)

## Hépatite chronique virale C : quoi de neuf ?

V. CANVA

Centre Expert Hépatites CHRU de Lille, Réseau Hépatites Nord-Pas-de-Calais, LILLE

L'actualité en matière d'hépatite C repose, d'une part, sur une véritable révolution thérapeutique, les nouvelles molécules permettant désormais d'atteindre des taux de guérison de 90 à 100 % et, d'autre part, sur une meilleure connaissance des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C (VHC).

En effet, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi depuis début 2014, avec la mise à disposition des nouveaux antiviraux à action directe (AADs). Ces molécules agissent à différents stades du cycle de réplication du VHC définissant les classes thérapeutiques : inhibiteurs de la protéase NS3 ou "-prévir" (siméprévir, paritaprévir/ritonavir), inhibiteurs de NS5A ou "-asvir" (daclatasvir, lédipasvir, ombitasvir) et inhibiteurs de la polymérase NS5B ou "-buvir" (sofosbuvir, dasabuvir). Les différents schémas thérapeutiques reposent sur l'association de deux ou trois de ces AADs, avec ou sans ribavirine, et ce pour une durée de 12 ou 24 semaines. Outre l'efficacité remarquable de ces traitements, leur tolérance est excel-

# QUESTIONS FLASH

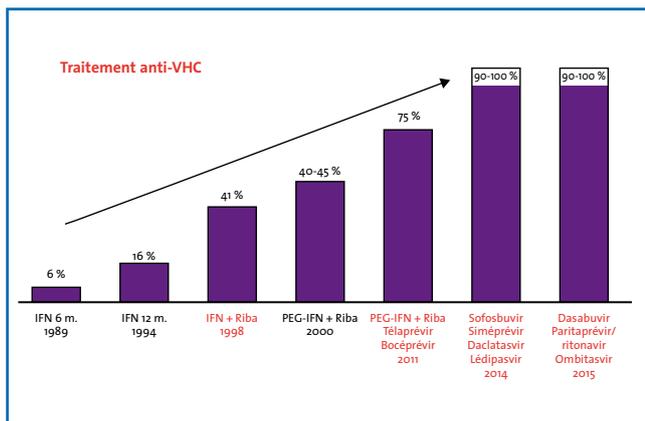


FIG. 1A.

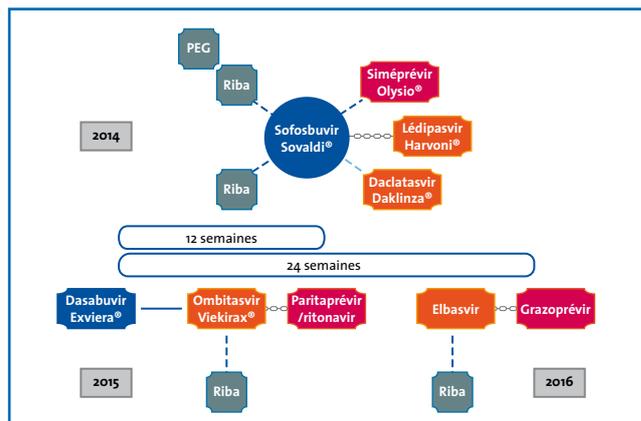


FIG. 1B.

lente, avec très peu d'effets indésirables (rares asthénies, céphalées ou nausées). À noter cependant, l'alerte de l'ANSM, en décembre 2014, sur les risques de bradycardie chez les patients recevant le sofosbuvir et le daclatasvir en parallèle d'un traitement par amiodarone ou bêtabloquants, constituant une contre-indication en termes d'association. D'autres interactions existent entre les AADs et certaines classes médicamenteuses, nécessitant une analyse pharmacologique préalable lors des RCP VHC, destinées quant à elles à valider l'indication thérapeutique. En effet, le remboursement de ces traitements n'est pas systématique et seuls les patients ayant des lésions de fibrose sévère ou de cirrhose font l'objet d'une prise en charge par l'Assurance maladie. L'existence d'une cryoglobulinémie sévère, d'un lymphome ou d'une infection VIH-VHC permet également l'accès aux AADs (fig. 1A, B et C).

Par ailleurs, il est souligné depuis peu le rôle du VHC dans certaines manifestations extra-hépatiques, ainsi que son impact délétère en termes de morbi-mortalité. Ainsi, la présence d'une réplique du VHC augmente significativement le risque de mortalité par maladie hépatique et cancer du foie respectivement de 12,8 et 10,4 % vs 1 % [1], mais aussi de mortalité extra-hépatique (19,8 % vs 12 %) [1-4]

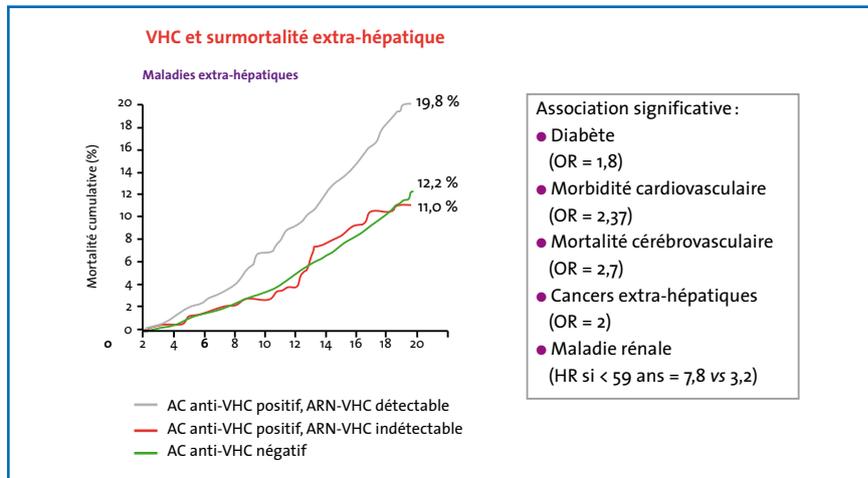


FIG. 1C.

Guérir l'hépatite C, c'est permettre d'améliorer significativement les lésions de fibrose, voire de faire régresser la cirrhose [5], mais aussi d'impacter la survie des patients de par la réduction de la mortalité à long terme via le contrôle des manifestations extra-hépatiques du VHC et la réduction du risque de cancer [1]. Éradiquer l'hépatite C est désormais possible, sous réserve de permettre un accès universel aux traitements par AADs.

### Bibliographie

1. LEE MH, YANG HI, LU SN *et al.* Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*, 2012;206:469-477.

2. KAKINAMI L, BLOCK RC, ADAMS MJ *et al.* Risk of cardiovascular disease in HIV, hepatitis C, or HIV/hepatitis C patients compared to the general population. *Int J Clin Pract*, 2013;67:6-13.
3. LEE MH, YANG HI, WANG CH *et al.* Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke*, 2010;41:2894-2900.
4. SU FH, CHANG SN, CHEN PC *et al.* Association between chronic viral hepatitis infection and breast cancer risk: a nationwide population-based case-control study. *BMC Cancer*, 2011;11:495.
5. AKHTAR E, MANNE V, SAAB S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int*, 2015; 35: 30-36.

L'auteur a déclaré être orateur, participer à des boards et être invitée en congrès par les laboratoires commercialisant les AADs (Abbvie, BMS, Gilead, Janssen et MSD).

# SORIATANE<sup>®</sup> 10 mg 25 mg gélules

## acitrétine

# Faire peau neuve



### NOUVELLES MODALITÉS DE PRESCRIPTION DE SORIATANE<sup>®</sup> (acitrétine) :

- prescription initiale annuelle réservée aux dermatologues ;
- renouvellement de la prescription par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une nouvelle prescription par un dermatologue est requise.

Forme sévère de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.

Dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation (telle que les ichtyoses graves, certaines kératodermies palmoplantaires, la maladie de Darier...).

Formes sévères de lichen-plan en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.

Dans les formes sévères de psoriasis, SORIATANE<sup>®</sup> est un traitement par voie générale de 2<sup>ème</sup> intention, le méthotrexate restant le traitement de référence. Pour les dermatoses liées à des troubles sévères de la kératinisation, SORIATANE<sup>®</sup> est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention en cas d'échec du traitement topique seul basé sur l'utilisation quotidienne des émoullients.<sup>(1)</sup>

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Pour les femmes en âge de procréer, voir le Programme de Prévention de la Grossesse.



Mentions légales disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicament.gouv.fr>

(1) Avis de la commission de transparence du 15 octobre 2014.

## QUESTIONS FLASH

### Conduite à tenir en présence d'une aphtose récidivante

C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

#### Diagnostic d'un aphte et de l'aphtose

L'aphte est un type d'ulcération répondant à des caractères cliniques précis. Il s'agit d'une ulcération douloureuse avec un fond jaunâtre ou grisâtre, une base infiltrée, des bords nets cerclés par un halo érythémateux (*fig. 1*). Il est douloureux, sans adénopathie satellite. Il évolue par poussées spontanément résolutive et récidive plus ou moins fréquemment. Il est souvent précédé, pendant 24 à 48 heures, par des picotements et des sensations de brûlure, avec une lésion érythémateuse évoluant rapidement vers une ulcération. Pour cette raison, certaines lésions n'ayant pas toutes les caractéristiques cliniques des aphtes sont désignées aphtoïdes ; leur prise en charge est grossièrement identique. La biopsie n'est pratiquée qu'en cas de doute diagnostique. Le diagnostic d'aphte est souvent porté en excès devant une érosion ou ulcération buccale. La maladie bulleuse la plus souvent confondue avec une



**FIG. 1:** Aphte buccal typique à type d'ulcération "beurre frais" entourée d'une aréole inflammatoire.

Caractéristiques des aphtes	Formes cliniques		
	Mineure	Herpétiforme	Majeure
Forme	Ronde ou ovale	Ronde confluyente	Irrégulière
Taille	3 à 9 mm	0,5 à 1 mm	10 à 50 mm
Nombre	1 à 5	10 à 100	1 à 3
Guérison	5 à 10 jours	1 à 2 semaines	> 1 mois
Cicatrice	Sans	Sans	Possible

**TABLEAU 1:** Caractéristiques des différentes formes d'aphtose buccale récidivante.

aphtose est l'érythème polymorphe. L'aphtose est définie par la récurrence d'aphtes au moins 3 fois par an. Trois formes cliniques d'aphtose buccale récidivante ont été différenciées selon la forme, la taille, le nombre et l'évolution des aphtes (*tableau 1*). Ces 3 formes peuvent coexister chez un même malade. La forme de loin la plus fréquente est l'aphtose buccale mineure, représentant 60 à 80 % des aphtoses, puis l'aphtose majeure, représentant environ 10 % des cas.

#### Recherche de facteurs et/ou de maladies associés

L'interrogatoire et l'examen clinique sont les éléments clés de cette étape. L'interrogatoire précisera l'origine ethnique et géographique du sujet, les antécédents familiaux d'aphtose et de maladies systémiques. Il recherchera des antécédents personnels d'ulcérations génitales, de troubles gastro-intestinaux, cutanés, oculaires ou de plaintes rhumatologiques, de fièvre récurrente. Les traitements en cours seront notés. Il dépistera des facteurs de risque pour des carences (prises alimentaires, saignements, chirurgie gastro-intestinale, perte de poids ou maladie antérieure), des facteurs de risque pour le VIH ou pour une immunosuppression d'autre origine. Enfin, il précisera l'histoire de l'aphtose (âge de début, fréquence des rechutes, facteurs déclenchants, durée des rémissions...). L'examen clinique appréciera le type d'aphtose buccale, la présence de lésions génitales ou de

cicatrices, de lésions cutanées concomitantes, oculaires, gastro-intestinales ou gynécologiques.

Les examens paracliniques systématiques seront limités à une numération formule sanguine au cours d'une poussée d'aphtose. Des dosages de fer, d'acide folique, de zinc et de vitamine B12 seront réalisés en cas de suspicion de carence ; un bilan hépatique en cas de suspicion d'infection virale ; un dépistage du VIH en cas de facteurs de risque ; une culture virale pour herpès virus en cas de doute diagnostique ou de suspicion de surinfection ; et enfin, une biopsie de l'aphte en cas de passage à la chronicité.

#### L'aphtose buccale récidivante "idiopathique"

L'aphtose buccale récidivante "idiopathique" débute généralement dans les trois premières décades de la vie. On retrouve souvent un contexte familial. Ainsi, 90 % des enfants dont les deux parents ont une aphtose auront à leur tour une aphtose, mais seulement 20 % de ceux dont aucun parent ne souffre d'aphtose. Cette maladie touche plus souvent les femmes non fumeuses, de niveau socio-culturel élevé.

Plusieurs facteurs déclenchants des poussées sont connus : contact avec certains aliments (gruyère, agrumes, noix, noisettes, chocolat...), dentifrice contenant du sodium-lauryl-sulfate, traumatismes locaux, stress, arrêt du tabagisme et période menstruelle chez la femme.

## Maladies ou facteurs associés aux aphtoses

De nombreuses infections bactériennes (*Streptococcus oralis*, *Helicobacter pylori*...) ou virales ont été incriminées comme étant à l'origine d'aphtoses. Une aphtose géante était souvent observée au cours du SIDA, lorsque le taux de CD4 était très abaissé. Les lésions étaient buccales, mais aussi hypopharyngées et œsophagiennes. Elle est beaucoup moins fréquente depuis la large prescription des trithérapies.

D'autres viroses que le VIH peuvent donner des aphtes buccaux, parfois sévères. La relation chronologique entre l'aphtose et l'infection virale est souvent mal documentée dans des observations isolées. Il peut s'agir, entre autres, du virus d'Epstein-Barr (EBV), du cytomégalovirus (CMV), d'adénovirus... La recherche de ces infections n'est pas systématique. Les déficits en vitamine B12, folates, fer et zinc peuvent être classiquement accompagnés d'une aphtose buccale qui régresse, en fait inconstamment, après correction du déficit. De nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue d'aphtes avec une imputabilité variable. Nous ne citerons que les principaux, dont l'imputabilité est plausible ou possible : nicorandil, alendronate, acide niflumique, captopril, phénindione, piroxicam, sirolimus, évérolimus, temsirolimus, phénobarbital et hypochlorite de sodium. Concernant le nicorandil (Ikorel®, Adancor®), l'aphte est souvent géant, apparaissant de 3 semaines à 36 mois après le début du traitement et disparaissant en 1 à 5 semaines à l'arrêt du traitement. Il semble exister une dose-seuil (20-30 mg/j) nécessaire à l'apparition de cet effet secondaire, imposant l'arrêt du médicament et son remplacement par un autre vasodilatateur.

Enfin, des aphtes ou des ulcérations aphtoïdes proches de l'aphtose buccale récidivante idiopathique peuvent être observés au cours de maladies ou situa-

tions pathologiques qu'ils peuvent révéler : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, maladie de Behçet, polychondrite atrophiante, neutropénie et agranulocytose, syndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*)...

## Traitement des aphtoses

### 1. Traitements locaux

De nombreux traitements ont été proposés, d'efficacité variable d'un malade à l'autre. Il s'agit de traitements à visée antalgique, anti-inflammatoire et antiseptique pour prévenir les surinfections [1]. Les corticoïdes locaux ne sont efficaces que s'ils sont appliqués au stade prodromique. Ils atténuent la douleur et réduisent la durée d'évolution des aphtes mineurs. Ils sont peu ou pas efficaces sur les aphtes géants. Ils peuvent être utilisés sous forme de bains de bouche de prednisolone (20 à 80 mg de Solupred effervescent® dans un demi-verre d'eau, 1 à 3 × j), surtout en cas d'aphtose herpétiforme, ou de comprimés de bétaméthasone à sucer (Buccobet 0,1 mg®, 4 à 6/j). Les antibiotiques locaux sont très utilisés, surtout les tétracyclines en bains de bouche (1 cp de 250 mg/5 mL, appliqués 2 min, 4 à 5 × j). Les douleurs occasionnées par les aphtes sont soulagées par l'application de topiques antiseptiques (chlorhexidine, Borostyrol®), anesthésiques (xylocaïne avec précaution sur une petite surface) ou antalgiques (Pansoral®, Pyralvex®, voire un bain de bouche avec de l'aspirine). L'acide trichloracétique à 33 ou 50 % et le nitrate d'argent au crayon sont utilisés en attouchements ; ils stopperaient l'évolution des aphtes mineurs. Lorsque les aphtes sont très nombreux, les topiques sont préférés en bains de bouche ; des pansements gastriques (Mutésa®, Maalox®, Polysilane®, Ulcar®) peuvent être également utilisés. Ces traitements topiques sont, dans l'ensemble, essentiellement symptomatiques et ne réduisent pas la durée des poussées.

### 2. Traitements généraux

Ils sont nécessaires pour contrôler les poussées sévères d'aphtose, espacer les récurrences et diminuer leur intensité. Plusieurs d'entre eux sont couramment prescrits, malgré une efficacité très inconstante et non démontrée : vitamine C, cromoglycate de sodium, dapsons, aciclovir, isoprinosine, polyvitamines B, pentoxifylline (Torental®), superoxyde dismutase. Les bêta-lactamines (Oracilline® 3M/j, 4 jours) sont largement utilisés en Turquie chez des sujets ayant la maladie de Behçet. Les deux médicaments les plus utilisés en France sont la colchicine en première intention et le thalidomide en deuxième ligne.

La colchicine inhibe le chimiotactisme des polynucléaires ; sa prescription dans l'aphtose est étayée par plusieurs études ouvertes avec des résultats comparables. Celle incluant 54 patients, traités par 1 à 1,5 mg/j de colchicine, suivis pendant plus de 4 ans, montrait un effet préventif important dans 63 % des cas, persistant dans 37 % des cas pendant la durée du suivi [2]. La colchicine est habituellement prescrite à la dose de 1 à 2 mg/j en période de poussée, puis de 0,5 à 1 mg/j en traitement d'entretien. À ces doses, ce médicament est très bien toléré. Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales sont surtout observés à des doses quotidiennes de 2 à 3 mg/j.

Le thalidomide a une efficacité spectaculaire, confirmée par une étude multicentrique française en *cross-over* [3]. La dose d'attaque est de 100 mg/j pendant 2 mois en moyenne. La rémission est transitoire, avec des rechutes dans presque tous les cas à l'arrêt du thalidomide. Aussi est-il nécessaire de prescrire la dose d'entretien la plus faible possible. La posologie du traitement d'attaque est réduite progressivement en traitement d'entretien à des doses de 50 mg/2 à 3 × semaine.

La corticothérapie générale est efficace à des doses de 0,5 à 1 mg/kg/j, doses

## QUESTIONS FLASH

inacceptables pour une administration prolongée du fait d'effets secondaires plus graves que la maladie initiale pour laquelle ils ont été prescrits. En cas d'aphtose sévère et invalidante, un traitement peut être proposé avec les anti-TNF (infliximab, étanercept et adalimumab) aux doses habituellement utilisées pour le psoriasis [4]. L'apremilast, à la dose de 30 mg 2 × j, a donné des résultats intéressants dans l'aphtose de la maladie de Behçet [5].

### 3. Indications des traitements

Dans tous les cas, une éviction des aliments susceptibles d'accentuer la douleur (vinaigre, citron...) et des aliments favorisant l'apparition des aphtes est

préconisée. Des mesures d'hygiène buccale, la remise en état de la denture et des prothèses sont conseillées. Le traitement local est institué devant toute poussée d'aphtose justifiant d'une consultation médicale, quelle que soit la forme clinique de l'aphtose. Ce traitement local suffit généralement dans les aphtoses peu invalidantes à récurrences espacées ou en cas d'aphtes sporadiques. Le traitement général n'est prescrit qu'en cas d'aphtose sévère handicapante à poussées rapprochées : colchicine en première intention, puis thalidomide (de préférence associé à l'aspirine pour prévenir le risque thrombotique qu'il induit, majoré en cas d'association à une éventuelle maladie de Behçet). Une évaluation des rapports bénéfice/coût et bénéfice/risque est indispensable dans tous les cas.

### Bibliographie

1. BELENGUER-GUALLAR I, JIMÉNEZ-SORIANO Y, CLARAMUNT-LOZANO A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent*, 2014;6:e168-174.
2. FONTES V, MACHET L, HUTTENBERGER B et al. Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine. *Ann Dermatol Venerol*, 2002;129:1365-1369.
3. REVUZ J, GUILLAUME JC, JANIER M et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*, 1990;126:923-927.
4. O'EILL ID. Efficacy of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2012;26:231-235.
5. HATEMI G, MELIKOGLU M, TUNC R et al. Apremilast for Behçet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*, 2015;372:1510-1518.

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



**« La dermatite séborrhéique est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par des lésions érythémato-squameuses localisées préférentiellement au niveau du visage. Elle serait due principalement à la prolifération d'une levure de type Malassezia. »** (1)

1) B. Dréno et al. Gluconate de lithium gel à 8%. Ann. Dermatol. Venerol. 2007; 134: 347-51.

**Un schéma simple**

**2** Tubes  
Mois de traitement  
Applications par jour

**... et ça se voit !**

**Traitement topique de la DERMITE SÉBORRHÉIQUE du visage de l'adulte immunocompétent**

**LithioDerm 8% gel FORME ET PRÉSENTATION :** Gel - tube de 30 g. **COMPOSITION :** Gluconate de lithium 8,00 g pour 100 g (soit 274,80 mg de lithium élément). Excipients à effet notoire : Parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle. Excipients : Carbomère (Carbopol 980), glycérol, hydroxyde de sodium, eau purifiée. **INDICATIONS :** **Traitement topique de la dermatite séborrhéique du visage de l'adulte immunocompétent.** **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** 2 applications par jour, 1 le matin et 1 le soir pendant 2 mois. Appliquer le gel sur l'ensemble du visage en couche mince sur une peau propre et sèche en massant légèrement jusqu'à pénétration du produit. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité connue à l'un des constituants. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'EMPLOI :** Ce médicament contient des « Parahydroxybenzoates » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ne pas administrer de traitement concomitant par lithium par voie orale et / ou topique. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** **Grossesse :** En l'absence de données cliniques avec le lithium utilisé par voie locale, et bien que les doses appliquées soient faibles, par mesure de prudence, il est préférable de ne pas administrer ce médicament au cours du premier trimestre de la grossesse. En effet, l'administration de lithium aux doses utilisées en psychiatrie est à l'origine d'un effet malformatif touchant essentiellement le cœur. **Allaitement :** L'utilisation de ce médicament est possible au cours de l'allaitement, cependant, LITHIODERM 8% gel ne doit pas être appliqué sur les seins. **EFFETS INDÉSIRABLES :** LITHIODERM 8% gel est généralement bien toléré. À l'application, de rares cas de sensation de brûlure ou de majoration de l'érythème ont été rapportés, le plus souvent transitoires. En raison de la présence de parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle, risque d'eczéma de contact ; exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes. **PHARMACODYNAMIE :** Les mécanismes d'action du lithium dans le traitement de la dermatite séborrhéique sont incomplètement connus. Les données *in vitro* montrent que le lithium présente : Une action antifongique sur *Malassezia furfur*, qui serait liée à l'inhibition par le lithium de la production d'acides gras libres à partir des phospholipides membranaires. Une activité anti-inflammatoire d'une part en diminuant la production des leucotriènes et des prostaglandines par blocage des acides gras libres, notamment l'acide arachidonique et d'autre part en augmentant la production de l'interleukine 10 et en diminuant l'expression des Toll Like Récepteurs TLR2 et TLR4 kératinocytaires par la voie de l'immunité innée cutanée. Toutefois, il n'est pas clairement démontré que les modifications métaboliques observées (augmentation de l'IL10 et diminution des TLR2 et TLR4) soient corrélées à un effet thérapeutique. **PHARMACOCINÉTIQUE :** Les mesures du passage systémique « in vivo » ainsi que sur un modèle « in vitro » suggèrent une résorption généralement faible du lithium après application cutanée de LITHIODERM 8% gel. Liste II. AMM n°3400935952417 : 07/2002, Rév. 06/2011. Prix : 9,23 €. Remboursé Séc. Soc. à 30%. Collect.

Laboratoire **LABCATAL**  
7, rue Roger Salengro – CS 30045 – 92541 MONTROUGE Cedex – Tél, 01 46 54 2792 – contact@labcat.com – www.labcat.com



MISES AU POINT INTERACTIVES

# Rhumatisme psoriasique : classification et évaluation



→ D. WENDLING  
Service de Rhumatologie,  
CHRU de BESANÇON.

Il existe un grand polymorphisme du RPso, à l'instar du polymorphisme du psoriasis cutané. Ainsi, depuis Moll et Wright, on reconnaît les formes suivantes : polyarticulaire, oligo- ou mono-articulaire, atteinte de l'interphalangienne distale prédominante (IPD), axiale, arthrite mutilante.

### Diagnostic

Ce rhumatisme pose un problème de diagnostic. Compte tenu de la fréquence du psoriasis cutané dans la population, toute douleur ou arthralgie chez un patient porteur d'un psoriasis cutané n'est pas forcément un rhumatisme psoriasique. Cette difficulté du diagnostic peut expliquer l'évolution des différents critères de classification (utilisés pour le diagnostic par extension). Les derniers en date sont les critères CASPAR (tableau I).

À côté des différentes formes cliniques déjà évoquées, certains aspects sont à reconnaître pour leur aspect évocateur. C'est le cas de la dactylite ("doigts en saucisse"), de l'enthésite (inflammation au site d'insertion des tendons, des ligaments ou de la capsule dans l'os) et de l'association de l'atteinte de l'interphalangienne distale et du psoriasis unguéal (fig. 1).



FIG. 1 : Psoriasis unguéal et arthrite de l'interphalangienne distale.

### Généralités

Le rhumatisme psoriasique (RPso) est fréquent et en pleine évolution. Dans le cadre de la prévalence du psoriasis cutané (3 % de la population), le rhumatisme psoriasique concernerait 5 à 15 % des patients psoriasiques et 10 % des arthrites récentes, avec une prévalence en France de 0,11 % (étude EPIRHUM-2). Cette maladie est assortie de morbidité et mortalité : 40 à 57 % d'arthrites déformantes, 20 à 40 % avec une atteinte de la colonne vertébrale et 11 à 19 % de patients handicapés. La mortalité est augmentée en comparaison de la population générale, avec un ratio standardisé de mortalité de 1,6. Les causes de mortalité sont principalement d'origine cardiovasculaire (36,2 %) et respiratoire (21,3 %).

Critères	Points
1. Psoriasis (un des items) ● Actuel ● Antécédent personnel ● Antécédent familial	2 2 2
2. Onychose psoriasique	1
3. Absence de facteurs rhumatoïdes	1
4. Dactylite (un des items) ● Actuel ● Antécédent	1 1
5. Image d'ossification juxta-articulaire à la main ou au pied (en dehors de l'arthrose)	1
→ Rhumatisme psoriasique si ≥ 3 points chez un patient ayant une maladie articulaire inflammatoire.	
<b>Sensibilité : 91,4 % Spécificité : 98,7 %</b>	

TABLEAU I : Critères CASPAR du rhumatisme psoriasique.

# Un nouveau programme d'apprentissage destiné à vos patients

L'objectif de ce programme est de favoriser  
et suivre l'appropriation par les patients  
des gestes techniques permettant le bon usage  
de la spécialité ENBREL (etanercept).

Le laboratoire Pfizer met en place un nouveau service d'accompagnement de l'auto-injection, le programme **TOGETHER\***(1), pour les patients traités par la **spécialité ENBREL® (etanercept)**.

Ce programme est un service d'informations et d'accompagnement au geste lié à l'auto-injection d'ENBREL® délivrés par une **infirmière dédiée**. Il ne peut être proposé que par les médecins spécialistes habilités à prescrire ENBREL® et avec le consentement des patients, ceci dès le **début de son traitement et pour une durée de trois mois**.

En tant que prescripteur potentiel, vous êtes le seul professionnel de santé pouvant proposer aux patients traités par ENBREL® d'entrer dans ce programme.

Nos délégués médicaux sont à votre disposition pour vous présenter, à l'occasion d'une visite dédiée, le déroulement du **programme TOGETHER\***, ainsi que les modalités d'inscription des patients.

Dans cette attente et pour tout renseignement complémentaire, le numéro vert du programme **TOGETHER\*** : **0 800 00 46 43** est à votre disposition.



\* Ensemble

(1) Le programme TOGETHER\* s'inscrit en conformité avec le cadre réglementaire de la loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire du 21 juillet 2009. Il est opéré par Mondial Assistance pour le compte de Pfizer et a fait l'objet d'une autorisation de la part de la Commission Nationale Informatique et Libertés et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.



## MISES AU POINT INTERACTIVES



**FIG. 2 :** Radiographie de l'avant-pied: ostéolyse (destruction) et condensation (construction) des articulations interphalangiennes.

Certains aspects d'imagerie sont également évocateurs en radiographie standard (coexistence de destruction et de construction sur la même articulation, par exemple) (**fig. 2**).

L'IRM (**fig. 3**) ou l'échographie sont également intéressants.

L'ensemble permet parfois d'envisager le diagnostic de rhumatisme psoriasique sans psoriasis.

Certains facteurs cliniques prédictifs d'un RPso ont été individualisés. Ainsi, dans une cohorte incidente de 1 593 patients psoriasiques sans RPso, le suivi de 20 936 patients-années a permis la mise en évidence de 57 RPso. Certaines



**FIG. 3 :** IRM du calcaneus, séquence T1 + gadolinium, hypersignal de l'enthèse, de la région péri-tendineuse et de l'os spongieux adjacent.

atteintes psoriasiques sont associées à la survenue d'un rhumatisme psoriasique (HR = *hazard ratio*) [1]:

- cuir chevelu: HR: 3,75; IC 95 %: 2,09-6,71;
- ongles: HR: 2,24; IC 95 %: 1,26-3,98;
- plis interfessier/péri-anal: HR: 1,95; IC 95 %: 1,07-3,56;
- ≥ 3 sites atteints: HR: 2,24; IC 95 %: 1,23-4,08.

La prévalence du diagnostic de RPso chez les patients psoriasiques est de 15 % [2]. Diverses propositions d'outils de dépistage du RPso chez les patients atteints de psoriasis cutané ont été proposées. Il existe ainsi plusieurs auto-questionnaires: le **ToPAS** (*The Toronto Psoriatic Arthritis Screening questionnaire*), le **PASE** (*Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation*) et le **PAQ** (*Psoriasis and Arthritis Questionnaire*).

Des experts français, à l'aide d'une technique Delphi, ont récemment proposé les éléments clés à rechercher en cas de psoriasis cutané, afin de dépister un rhumatisme psoriasique (**fig. 4**).

### Suivi du rhumatisme psoriasique

Ce suivi est important pour les indications thérapeutiques, l'évaluation du pronostic et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

#### 1. Évaluation de la maladie

L'évaluation de la maladie va porter sur ses différentes composantes, en utilisant des outils adaptés, parfois tirés d'autres pathologies (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite):

- cutanée: score PASI (*Psoriasis Area Severity Index*);
- articulaire périphérique: 66/68 articulations; nombre d'articulations gonflées (= synovites) (NAG), nombre d'articulations douloureuses (NAD);

- atteinte axiale: score d'activité (BASDAI), score fonctionnel (BASFI), score métrologique (BASMI);
- dactylite: description;
- enthésites: différents scores existent (scores de Maastricht, de Mander, de Leeds, MASES, espagnol, canadien...);
- fonction et qualité de vie: HAQ, PsAQoL, SF-36;
- radiographie: score de destruction (emprunté à la polyarthrite), absence de score spécifique pour la prolifération.

#### 2. Évaluation de la réponse thérapeutique

##### >>> Pour l'atteinte périphérique

Les outils sont ceux validés dans la polyarthrite rhumatoïde pour l'atteinte articulaire périphérique (critères de réponse ACR/EULAR). Un outil d'évaluation de réponse spécifique du RPso a, par ailleurs, été développé: PsARC (*Psoriatic Arthritis Response Criteria*).

- l'amélioration doit concerner au moins 2 des 4 critères, l'un d'eux devant porter sur le score articulaire de douleur ou de gonflement: évaluation globale du médecin (> 1 unité); évaluation globale du patient (> 1 unité); nombre d'articulations douloureuses (> 30 %); nombre d'articulations gonflées (> 30 %).
- pas d'aggravation sur aucun critère.

##### >>> Pour l'atteinte axiale

Les outils utilisés sont ceux de la spondylarthrite: BASDAI, ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

##### >>> Pour les enthèses

Il convient de considérer le nombre de sites atteints.

##### >>> Pour le psoriasis

Les outils classiques de dermatologie sont utilisés: PASI; lésion cible (surface < 3 %); NAPS; DLQI.

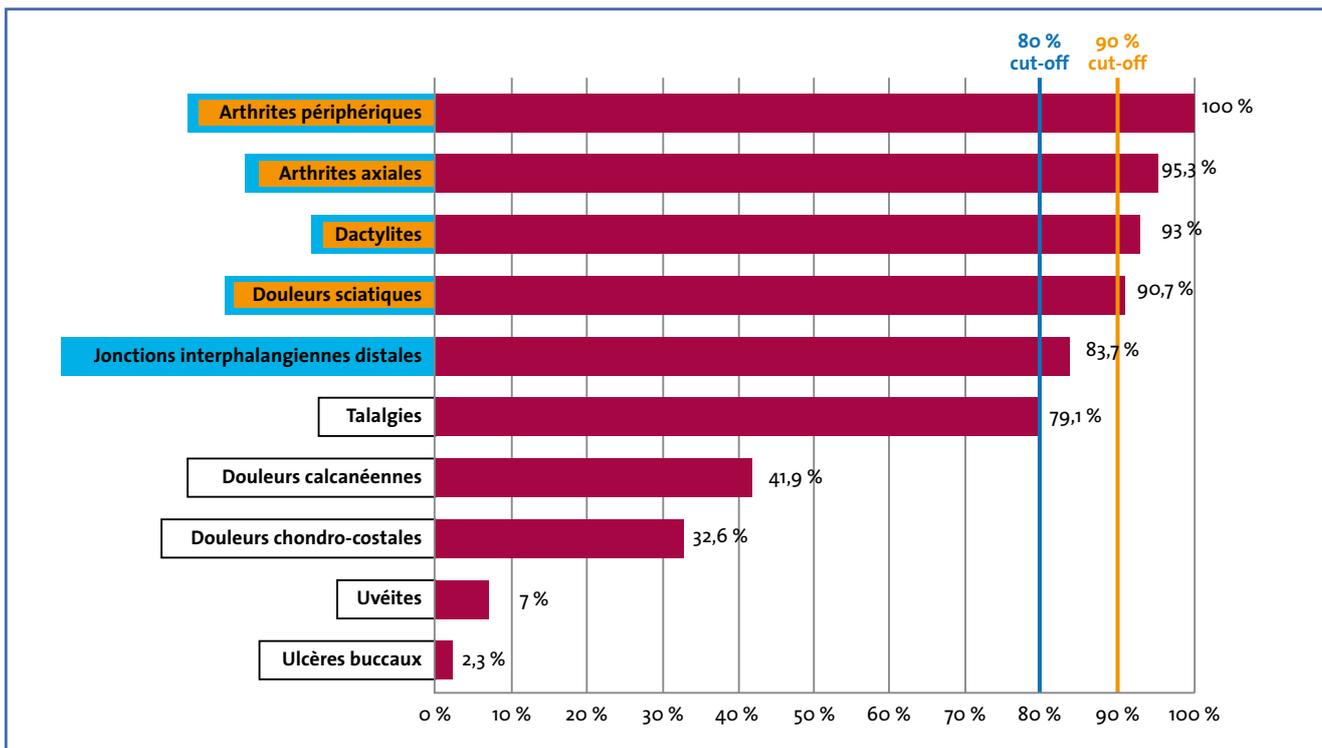


FIG. 4 : Éléments à rechercher en cas de psoriasis cutané. D'après [3].

### 3. Scores composites

De tels scores, englobant différentes dimensions du rhumatisme psoriasique, ont été proposés pour l'évaluation de l'activité de la maladie et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

#### >>> Évaluation de l'activité

Sont prises en compte les atteintes axiale, périphérique et enthésitique des dactylites et du psoriasis. Plusieurs possibilités existent, mais ne sont pas toujours d'utilisation simple. En voici quelques exemples :

- CPDAI (*Composite Psoriatic Disease Activity Index*) (**tableau II**);

Chaque domaine est scoré de 0 à 3 (amplitude du score CPDAI de 0 à 15).

- DAPSA (*Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*):

5 domaines	Instruments
Arthrites périphériques	66 NAG, 68 NAD, HAQ
Peau	PASI, DLQI
Enthésites	Leeds enthesitis score
Dactylites	Digit score
Axial	BASDAI, ASQOL

TABLEAU II : Index CPDAI. D'après [4].

- analyse en composant principal;
- individualise 4 domaines : NAG (66) et NAD (68); PGA (EVA); douleur (EVA); CRP.
- somme algébrique;

- PASDAS (*Psoriatic Arthritis Disease Activity Score*).

#### >>> La réponse thérapeutique

Le MDA (*Minimal Disease Activity*) est un état d'activité de la maladie estimé comme un objectif pertinent à pour-

suivre dans le traitement, à la fois par le patient et le médecin [5]. Le score MDA est atteint si 5 des 7 critères sont remplis : NAD < 2; NAG < 2; PASI < 2 ou BSA < 4; EVA douleur patient < 15; EVA activité patient < 15; HAQ < 0,5; points d'enthèse douloureux < 2.

Tous ces éléments sont pris en compte pour l'évaluation de la maladie et l'orientation thérapeutique, stratifiée selon la présentation phénotypique (**fig. 4**).

## MISES AU POINT INTERACTIVES

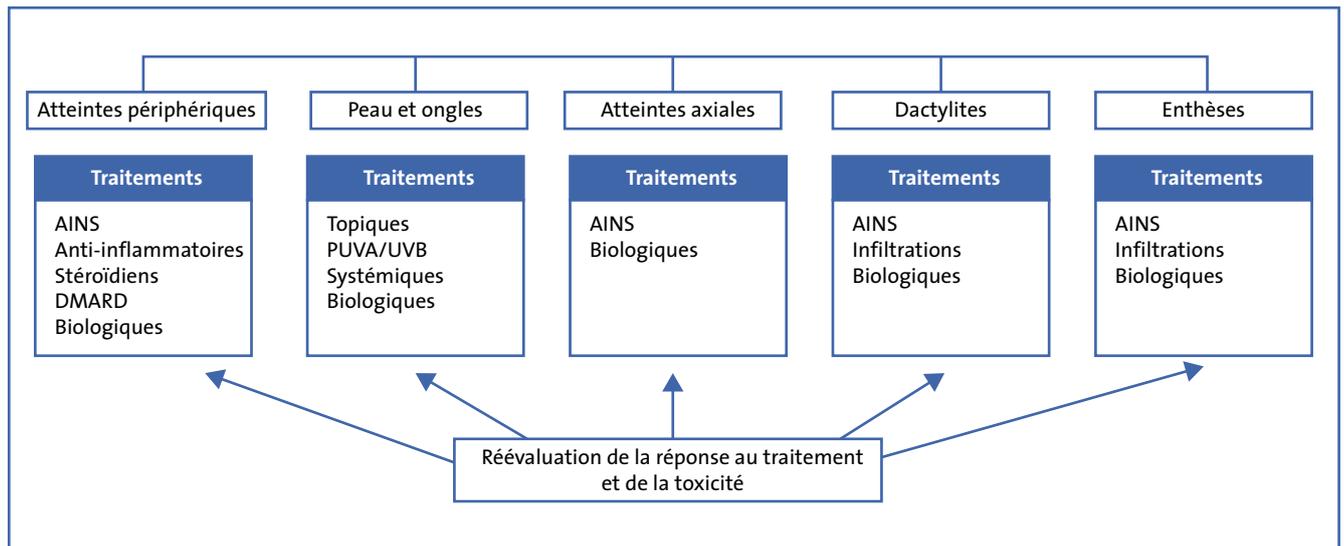


Fig. 4 : Stratégie thérapeutique du rhumatisme psoriasique selon la présentation phénotypique.

### Bibliographie

1. WILSON FC, ICEN M, CROWSON CS *et al.* Incidence and Clinical Predictors of Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Population-Based Study. *Arthritis Rheum*, 2009;61:233-239.
2. VILLANI AP, ROUZAUD M, SEVRAIN M *et al.* Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:242-248.
3. VILLANI AP, ROUZAUD M, SEVRAIN M *et al.* Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;Suppl 5:27-32.
4. MUMTAZ A, GALLAGHER P, KIRBY B *et al.* Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011;70:272-277.
5. COATES LC, HELLIWELL PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010;62:965-969.

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

### Fotoker pour les dermatoses actiniques

Les laboratoires Moulin Royal Cosmetics distribuent un nouveau dispositif médical pour la prévention primaire et secondaire des kératoses actiniques : Fotoker.

Le principal actif de Fotoker est la photolyase, enzyme réparatrice des dimères de pyrimidine. Cette altération de l'ADN est un facteur primordial d'apparition des kératoses actiniques, véritable signature de l'agression des kératinocytes par les UV. Les dimères de pyrimidine sont réparés en temps réel au moment de l'exposition solaire. La photolyase est associée à un système filtrant les UV à large spectre.

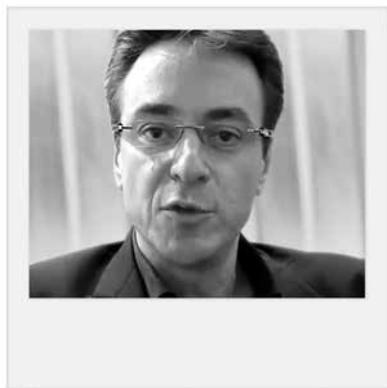
Fotoker s'applique 2 fois par jour sur les zones exposées du visage et du dos des mains.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Moulin Royal Cosmetics.

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Stratégies thérapeutiques dans le rhumatisme psoriasique



→ **P. CLAUDEPIERRE**,  
Service de Rhumatologie,  
CHU Henri Mondor, CRÉTEIL.

**L**e rhumatisme psoriasique fait l'objet d'une actualité riche, en particulier sur le plan thérapeutique. Dans ce domaine, les nouveautés viennent autant de modifications de la stratégie thérapeutique globale que de l'apparition de nouveaux traitements.

## Modification de la stratégie thérapeutique globale

### 1. Le diagnostic précoce

Le retard diagnostique est bien connu dans le rhumatisme psoriasique périphérique comme dans d'autres spondyloarthrites. L'objectif a toujours été de réduire, dans la mesure du possible, ce délai diagnostique, avant tout pour réduire l'errance diagnostique, le coût humain et le coût financier que cela représente pour la société. Récemment,

plusieurs études sont venues apporter des éclairages supplémentaires sur l'absolue nécessité de réduire ce retard diagnostique. Ces études, issues de plusieurs pays d'Europe, ont ainsi montré qu'un retard diagnostique, même de 6 mois, s'accompagnait d'une évolution péjorative de la maladie quelques années plus tard, y compris dans le domaine des lésions radiographiques et du devenir fonctionnel. Nous sommes donc dans une situation proche de celle de la polyarthrite rhumatoïde, à savoir qu'il existe possiblement une fenêtre d'opportunité dans le rhumatisme psoriasique périphérique qui nous impose de tout mettre en œuvre pour obtenir un diagnostic précoce. Or, celui-ci ne se fera pas sans l'information, la formation et la collaboration des dermatologues, et peut-être aussi celles des médecins généralistes. En effet, le psoriasis précède les manifestations articulaires chez 7 à 8 patients sur 10, si bien que le premier médecin en situation de rechercher des manifestations articulaires d'un rhumatisme psoriasique débutant est très souvent le dermatologue. Dans ce contexte, d'assez nombreux auto-questionnaires destinés aux consultations dermatologiques ou de médecine générale ont été développés ces dernières années. Lorsqu'un consensus sera obtenu, la diffusion de l'outil devrait permettre une réduction du retard diagnostique.

### 2. La stratégie basée sur un objectif thérapeutique ciblé avec un suivi rapproché

L'étude TICOPA a notamment montré que, dans le cas du rhumatisme psoriasique (comme l'avait montré l'étude TICORA dans celui de la polyarthrite

rhumatoïde il y a plus d'une dizaine d'années), dans des formes récentes de la maladie, un objectif de rémission ou de très faible activité de la maladie (avec consultations rapprochées et intensification du traitement chaque fois que l'objectif n'est pas atteint) conduisait à un meilleur devenir à 1 an qu'une attitude plus conventionnelle de prise en charge des patients. Les recommandations européennes récentes (EULAR 2015) font ainsi apparaître cet objectif de rémission de la maladie ou, à défaut, de faible niveau d'activité de la maladie.

## Les traitements

Dès le début des années 2000, les anti-TNF ont bouleversé les prises en charge des rhumatismes psoriasiques les plus actifs et les plus sévères. Néanmoins, certains patients ne sont pas sensibles à l'action des anti-TNF $\alpha$ ; d'autres le sont, mais de façon transitoire, et connaissent des échappements thérapeutiques itératifs. Enfin, malgré la bonne efficacité des molécules, certains subissent des effets secondaires rendant obligatoire l'interruption de ces médicaments. Nous étions donc dans l'attente d'autres générations de médicaments, bloquant d'autres cibles que le TNF $\alpha$ . Cela vient d'être concrétisé par la mise à disposition, pour les rhumatologues, de l'ustékinumab (Stelara®). L'ustékinumab est un anticorps monoclonal inhibiteur de la sous-unité p40 commune à l'interleukine 12 et l'interleukine 23. Il constitue donc un anti-IL-12/IL-23. Il a montré qu'il améliorait les symptômes polymorphes du rhumatisme psoriasique et permettait également un ralentissement de la progression structurale radiogra-

## MISES AU POINT INTERACTIVES

phique. Ce médicament a obtenu une AMM en première ligne de biomédicament, après l'échec d'un traitement conventionnel, dans les formes articulaires périphériques, ou en deuxième ligne après échec d'un ou plusieurs anti-TNF $\alpha$ .

Alors même que les rhumatologues ne se sont pas encore appropriés l'ustékinumab (que les dermatologues utilisent, quant à eux, depuis plusieurs années déjà), de nouvelles molécules d'une nouvelle classe thérapeutique s'avancent très rapidement : les inhibiteurs de l'IL-17. Le sécukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>), un anticorps monoclonal anti-IL-17A, connaît pour l'instant le développement le plus avancé. Il a, en effet, clairement démontré son efficacité sur les signes et symptômes, ainsi que sur la progression structurale du rhumatisme psoriasique. L'ixékizumab a également montré tout récemment (congrès ACR de novembre 2015) des résultats très positifs dans ce domaine. Le sécukinumab a une AMM européenne dans le psoriasis et devrait bientôt être à disposition des dermatologues. Il vient d'obtenir une AMM européenne dans le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante.

Enfin, à côté des biomédicaments, se développent d'autres molécules de

synthèse, telles que l'inhibiteur de la PDE4 (aprémilast). Ce médicament, administrable par voie orale de façon quotidienne, a lui aussi montré son efficacité dans le contrôle des signes et symptômes du rhumatisme psoriasique périphérique. Il ne dispose cependant pas de démonstration d'une efficacité structurale.

### La stratégie dans le rhumatisme psoriasique périphérique : pour résumer

D'après les recommandations de la Société française de rhumatologie, et surtout les recommandations EULAR et celles du GRAPPA de 2015, on peut considérer, de façon schématique, que la prise en charge d'un patient comprend tout d'abord :

- un diagnostic le plus précoce possible ;
- la détermination d'un objectif thérapeutique ambitieux (si possible la rémission) ;
- un contrôle rapproché avec adaptation du traitement ;
- l'introduction d'un AINS dès le début, avec si besoin des gestes d'infiltrations corticoïdes.

Dans les nombreux cas où cette attitude thérapeutique ne suffit pas, il est

recommandé d'envisager rapidement l'introduction d'un traitement de fond synthétique : il peut s'agir du méthotrexate, du léflunomide ou de la sulfasalazine, voire de la cyclosporine. Lorsque des atteintes cutanées sont concomitantes aux atteintes rhumatologiques, le méthotrexate est la molécule de choix. En cas d'échec d'au moins un de ces traitements de fond synthétiques, il est recommandé d'envisager un traitement par biomédicament, habituellement un anti-TNF $\alpha$ . Lorsque celui-ci est inapproprié, on peut opter pour un anti-IL-12/23 (ou plus tard un anti-IL-17). Dans les situations où ces médicaments ne seraient pas adaptés, une molécule par voie orale ciblée telle que l'aprémilast est toutefois possible. Enfin, en cas d'échec d'un biomédicament, il est recommandé d'envisager le passage à un autre biomédicament : *switch* au sein de la classe des anti-TNF, ou du premier anti-TNF vers l'ustékinumab (ou, bientôt, le sécukinumab), voire de l'ustékinumab vers un anti-TNF (ou, bientôt, le sécukinumab).

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

## QUESTIONS FLASH

### Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : qu'en reste-t-il en 2015 ?

C. LUKAS

Département de Rhumatologie, CHRU Lapeyronie, MONTPELLIER.

Université de MONTPELLIER.

Les arthrites réactionnelles font partie de la sphère des spondyloarthrites (SpA), un groupe de rhumatismes inflammatoires associant une atteinte articulaire axiale (bassin, rachis, paroi thoracique) à des phénomènes périphériques articulaires ou périarticulaires (arthrites, dactylites, enthésites) et des anomalies extra-articulaires, déclenchées par une infection à germe potentiellement inducteur sur un terrain prédisposé. Quoique considérées comme étant de fréquence minimale, il s'avère que leur prévalence est souvent sous-estimée et serait en réalité une cause non rare de pathologie rhumatologique inflammatoire. La dénomination francophone de "syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter" – et plus encore la dénomination anglophone "syndrome de Reiter" – tend à être délaissée en raison de l'implication de celui qui a décrit la maladie, le Dr Hans Conrad Julius Reiter, dans des activités criminelles nazies lors de la seconde guerre mondiale.

La triade urétrite-conjonctivite-arthrite n'est pas constante, néanmoins le diagnostic d'arthrite réactionnelle repose sur l'association suivante :

- signes inflammatoires rhumatologiques (tout particulièrement, arthrite des membres inférieurs, dactylite, enthésite et/ou rachialgie inflammatoire) ;
- signes extra-articulaires, survenant dans les suites (2 à 6 semaines habituellement) d'une infection "à risque", souvent urogénitale ou digestive.

Comme dans les SpA d'une façon générale, l'association avec l'allèle HLA-

B27 est clairement établie, ce dernier représentant un facteur de prédisposition fortement associé à la maladie. Ces symptômes extra-articulaires peuvent être ophtalmologiques (conjonctivite, iritis ou uvéite antérieure), dermatologiques (kératodermie palmoplantaire, syndrome de Vidal-Jacquet à l'origine d'un aspect en clous de tapissier sur les paumes et les plantes des pieds des patients) ou liés à d'autres manifestations associées aux SpA, telles que les maladies inflammatoires digestives ou le psoriasis.

S'il est établi que l'infection initiale n'a qu'un rôle déclencheur dans la pathologie et que la description de traces du germe intra-articulaire par PCR ne remet pas en cause cette distinction claire avec les arthrites septiques, la physiopathologie des arthrites réactionnelles demeure mal connue. L'hypothèse d'une réaction croisée antigène bactérien-autoantigène articulaire n'ayant jamais pu être confirmée, les travaux actuels évoquent davantage une diminution de la clairance du germe après diffusion dans l'organisme via les monocytes, puis l'induction d'une polarisation M2 de ces macrophages.

Le traitement, après évaluation diagnostique complète, et en particulier exclusion d'une infection évolutive (arthrite septique, endocardite infectieuse, gonococcémie...), ne comprendra une antibiothérapie que lorsque l'infection causale sera considérée évolutive. L'enquête devra, en outre, vérifier l'absence de co-infections quand la porte d'entrée était génitale (VIH, hépatites virales...), ainsi que le dépistage des cas contacts. L'antibiothérapie prolongée n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans cette pathologie, et les traitements les plus couramment utilisés sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les infiltrations cortisoniques dans les formes inflammatoires mono- ou oligoarticulaires. La corticothérapie générale n'est pas indiquée, et les traitements de fond conventionnels ou par biomédica-

ments (anti-TNF surtout) ne seront indiqués que dans les formes chronicisées et réfractaires aux traitements de première intention, qui correspondent finalement davantage à une SpA à forme initialement réactionnelle plutôt qu'à des formes réactionnelles chroniques.

### Devant un problème cutané, quand évoquer une spondyloarthrite ?

C. LUKAS

Département de Rhumatologie, CHRU Lapeyronie, MONTPELLIER.

Université de MONTPELLIER.

Chez un malade consultant pour une dermatose, les manifestations dermatologiques qui devraient faire évoquer la possibilité d'une spondyloarthrite (SpA) sous-jacente sont multiples, parfois très communes comme le psoriasis, parfois plus rares ou même "banales" comme l'acné, au point de négliger toute enquête rhumatologique.

L'association la plus fréquente et classique est représentée par la coexistence d'un psoriasis cutané et de manifestations rhumatologiques faisant porter le diagnostic de rhumatisme psoriasique, une entité appartenant à la sphère plus générale des SpA. Il ne faudra toutefois pas oublier que, si l'atteinte cutanée précède habituellement l'atteinte rhumatologique (environ 80 % des cas), elle peut aussi être inaugurale ou synchrone. Et surtout, l'absence de lésions dermatologiques n'exclut pas le diagnostic. En effet, certaines formes articulaires sont pathognomoniques, et la présence d'un antécédent familial de psoriasis cutané représente également un élément important, potentiellement suffisant pour porter le diagnostic. Il est important de noter qu'on estime à 15 % environ la proportion de patients suivis pour un psoriasis cutané qui présentent un rhu-

## QUESTIONS FLASH

matisme psoriasique non diagnostiqué, ce qui justifie la recherche systématique d'éléments évocateurs chez ces malades, et ce d'autant plus que l'apparition des atteintes articulaires est souvent tardive (en moyenne 8 ans après l'apparition de la dermatose).

Les formes cutanées de psoriasis les plus associées à la présence et au développement d'une atteinte rhumatologique sont tout particulièrement les atteintes unguéales, l'onycholyse en particulier, et les localisations au pli interfessier et au cuir chevelu, ces dernières s'avérant toutefois peu discriminantes car très fréquentes. Les signes et symptômes dont la valeur diagnostique peut être considérée comme pertinente (c'est-à-dire à la fois de fréquence et de caractère pathologique suffisants pour justifier une recherche systématique dans un temps acceptable) sont la notion de douleurs inflammatoires articulaires périphériques ou axiales – rachis ou bassin –, et de dactylites. L'interrogatoire s'attachera à rechercher la notion de gonflement articulaire ou digital, de douleurs insomniantes, non calmées par le repos, et à l'origine d'une ankylose matinale prolongée mais calmée par l'activité physique. La présence d'autres manifestations favorisées par la SpA devra également faire évoquer le diagnostic, comme la coexistence d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite ulcéro-hémorragique, des uvéites antérieures aiguës récurrentes, de même que la connaissance d'un antécédent familial de SpA.

Une autre SpA, qui s'accompagne volontiers de signes dermatologiques, est l'arthrite réactionnelle. Elle correspond au développement, habituellement brutal, d'une atteinte articulaire inflammatoire dans les suites d'une infection à germes "à risque" sur un terrain prédisposé. Les infections à l'origine de la maladie sont essentiellement à tropisme digestif ou urogénital, les malades développant les symptômes habituellement

2 à 6 semaines après l'infection déclenchante. La classique triade urétrite-conjonctivite-arthrite est souvent prise à défaut, mais la présence de symptômes de la sphère des SpA (la plupart du temps une mono- ou oligoarthrite périphérique), dans les suites d'un épisode infectieux digestif ou urogénital, devra faire évoquer le diagnostic et rechercher une co-infection, ainsi qu'un risque "épidémique".

Sur le plan dermatologique, les manifestations les plus évocatrices, voire pathognomoniques, sont la kératodermie plantaire et, surtout, l'éruption sous la forme de "clous de tapissier" plantaires.

Le SAPHO, acronyme de synovite-acné-pustulose-hyperostose-ostéite, représente une pathologie associant, à des degrés divers et inconstants, des anomalies dermatologiques et rhumatologiques. L'atteinte cutanée associe une pustulose palmo-plantaire et une acné, cette dernière étant classiquement particulièrement sévère. L'intérêt de la confirmation diagnostique est thérapeutique, dans la mesure où certaines molécules peu actives dans d'autres SpA (les biphosphonates notamment) permettent souvent un contrôle intéressant des phénomènes douloureux osseux.

Enfin, des éléments de plus en plus convaincants plaident en faveur d'une association non fortuite entre la présence d'une SpA et une dermatose souvent méconnue, la maladie de Verneuil ou hidradénite suppurée, dont la mise en évidence justifiera également la recherche, à l'interrogatoire et à l'examen clinique, de symptômes ou signes évocateurs d'une maladie rhumatologique inflammatoire associée.

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

## La maladie de Verneuil est aussi rhumatologique

P. RICHETTE

Faculté de Médecine Paris Diderot, Hôpital Lariboisière, PARIS.

L'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil (MV), encore appelée *acne inversa*, est une maladie inflammatoire chronique touchant les annexes cutanées des régions axillaires et inguino-périnéales. Elle est associée à d'autres maladies cutanées inflammatoires, comme l'acné *conglobata* et les dermatoses neutrophiliques. La maladie de Crohn est la principale maladie extra-cutanée que connaissent les dermatologues. La maladie de Verneuil vient désormais s'ajouter aux entités associant spondyloarthrites et dermatose chronique.

Après des cas cliniques isolés ou de courtes séries, une étude prospective multicentrique française a montré une prévalence instantanée de 3,7 % de SpA selon les critères ESSG, soit 10 fois plus que la prévalence dans la population générale. Le tableau clinique répond aux critères ESSG, d'Amor et ASAS. Neuf fois sur 10, la MV précède de 3,6 ans en moyenne l'atteinte rhumatologique. Il s'agit de formes axiales (80 %), d'enthésites notamment au tendon d'Achille (46 %), d'arthrites périphériques (25 %), voire de dactylites (9 %). Dans plus de 30 % des cas, les sujets ont des douleurs de la paroi thoracique antérieure. Une quinzaine de cas de SAPHO ont été décrits dans la littérature. À côté du tabac et de l'obésité, communs aux SpA et à la maladie de Verneuil, on peut évoquer des mécanismes communs pathogéniques.

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

## Suivi des biomédicaments en ville

E. BEGON

Service de Dermatologie, Hôpital René-Dubos, PONTOISE.

Président de l'association ville-hôpital ResoPso.

Cet article traite de la surveillance clinique et paraclinique, et du suivi des biothérapies du psoriasis administrables par voie sous-cutanée (anti-TNF étanercept Enbrel et adalimumab Humira, anti-IL-12/13 ustékinumab Stelara) après introduction de la biothérapie, en dermatologie libérale de ville. En effet, les biomédicaments ne sont pas restreints au monde hospitalier. Les dermatologues libéraux formés à leur prescription sont à même de poursuivre, en ville, le suivi de leurs patients psoriasiques les plus sévères.

Si les biothérapies sont légalement prescrites par un dermatologue hospitalier (prescription initiale hospitalière ou PIH), elles peuvent être renouvelées régulièrement par un dermatologue libéral. La prescription initiale peut être réalisée par tout médecin hospitalier (hospitalier à plein temps ou exerçant une vacation hospitalière sur délégation du responsable de service), sur ordonnance bleue de médicament d'exception. La PIH est valable un an. Au terme de cette période, une nouvelle prescription hospitalière est requise légalement pour permettre la poursuite du suivi libéral.

La surveillance des biomédicaments en ville se fonde sur les risques associés. Le principal effet secondaire est infectieux. La tuberculose sous anti-TNF est devenue rare depuis les mesures de dépistage efficaces de la tuberculose latente, avant traitement, et les mesures de chimioprophylaxie antituberculeuse (rifadine + isoniazide 3 mois) en cas de tuberculose latente. La principale crainte est l'infection bactérienne, qui est surtout

de forme commune (pneumonies, infections urinaires, dermohypodermes). Les vastes études épidémiologiques n'ont pas montré de surrisque de néoplasie solide sous biomédicament, hormis un risque un peu accru de cancers cutanés de type carcinome et mélanome [1]. Les autres effets secondaires (hépatites, cytopénies, pathologies auto-immunes, pathologies démyélinisantes de type SEP, insuffisance cardiaque) restent exceptionnels.

Fort heureusement, les événements indésirables sous biomédicament sont rares. Ainsi, si l'on s'appuie sur la vaste étude de tolérance de l'adalimumab Humira de Burmester *et al.* (23 458 patients toutes indications), qui rapporte l'incidence de chaque effet secondaire pour 100 patients traités par adalimumab sur 1 an [2, 3], la fréquence est la suivante : infection bactérienne 1,7/100 patients-années (PA) ; tuberculose 0,1/100 PA, soit 1 sur 1 000 ; cancer cutané 0,2/100 PA ; cancer non cutané 0,7/100 PA (identique à la population générale de référence). Les événements indésirables sous biothérapie sont donc d'ordre infectieux, de survenue brutale, peu prévisibles et non détectables par une surveillance biologique régulière. Il faut informer le patient de ce risque, et l'inviter à suspendre son traitement et à consulter en urgence un médecin (dermatologue ou médecin traitant) en cas de fièvre ou de tout symptôme anormal (toux, diarrhée, signe urinaire). La clé d'une bonne surveillance repose donc sur la disponibilité et l'accessibilité du médecin, et non sur une biologie faxée.

Le dépistage d'une tuberculose est clinique, en ayant à l'esprit que la moitié des tuberculoses sous anti-TNF sont extrapulmonaires. La réalisation d'une radiographie thoracique systématique ou de test biologique type IGRA (quantiferon) n'est pas recommandée dans ce dépistage sous biothérapie. Aucune recommandation n'existe concernant la réalisation d'examen biologiques sys-

tématiques. Les hépatites et cytopénies sous biomédicaments sont très rares. Le consensus professionnel est en faveur de la réalisation d'un hémogramme et d'un bilan hépatique à 1 mois, puis tous les 3 mois. Le patient sera donc revu en consultation tous les 3 mois.

Après remise à jour du calendrier vaccinal et des vaccinations recommandées (dont Prevenar 13), les seules vaccinations à effectuer systématiquement sous biothérapie sont le vaccin anti-pneumococcique PNEUMO 23 à 3 mois (au moins 2 mois après Prevenar) pour accroître l'immunité vaccinale contre le pneumocoque, ainsi que le vaccin contre la grippe saisonnière, annuellement. La vaccination anti-fièvre jaune (vaccin vivant atténué) est contre-indiquée sous biothérapie. Si le patient doit se rendre en zone d'endémie amarile, il devra soit en être découragé (voyage d'agrément), soit recevoir un certificat de contre-indication à la vaccination, soit être vacciné dans une période de fenêtre d'arrêt prolongé de la biothérapie (obligation professionnelle). En cas de voyage long, la conservation du biomédicament devra respecter la chaîne du froid.

Le risque de néoplasie solide hors dermatologie n'est pas démontré sous biomédicament. Des recommandations de dépistage identiques à celles de la population générale s'appliquent donc (mammographie, frottis cervico-vaginal, Hemocult). Un léger surrisque de carcinomes baso et spinocellulaires, et de mélanomes sous anti-TNF, a été montré par plusieurs études épidémiologiques, y compris chez des patients rhumatologiques n'ayant pas reçu de photothérapie. Le dermatologue se trouve donc à sa juste place et doit garder à l'esprit la nécessité de déshabiller et d'examiner régulièrement toute la peau de son patient, même si celui-ci est blanchi.

Les réactions locales aux points d'injection des biothérapies sous-cutanées sont fréquentes, mais heureusement

## QUESTIONS FLASH

mineures, et s'atténuent avec le temps. En cas de survenue, il faut s'assurer de la bonne compréhension par le patient des règles d'auto-injection : sortir ½ h avant le produit du réfrigérateur, changer les sites d'injection, appliquer du froid sur le site après injection. En cas de réaction locale gênante, un traitement par anti-histaminique et dermocorticoïde pourra être prescrit.

En cas de chirurgie programmée, la biothérapie devra être interrompue avant le geste et ne sera réintroduite qu'après certitude de l'absence de complication infectieuse post-opératoire. Selon le risque infectieux du geste (très différent entre une chirurgie de cataracte et une pose de prothèse de hanche), la biothérapie sera arrêtée entre 2 demi-vies pour les gestes à faible risque et 5 demi-vies pour les gestes à risque infectieux important. Les actes de dentisterie à très faible risque (carie, extraction dentaire, implant) n'imposent pas l'arrêt, mais peuvent faire discuter une antibiothérapie entourant le geste. Cette période d'arrêt peut donc être longue et expose le patient à une récurrence du psoriasis (de 10 à 25 jours seulement pour l'étanercept Enbrel, mais de 40 à 100 jours pour l'ustékinumab Stelara, qui a la demi-vie la plus longue). Pour les abaques de ces arrêts, les fiches anti-TNF du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), facilement disponibles sur Internet, sont d'une grande utilité.

### Bibliographie

1. BURMESTER GR, PANACCIONE R, GORDON KB *et al.* Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:517-524.
2. GOTTLIEB AB, KALB RE, LANGLEY RG *et al.* Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*, 2014;13:1441-1448.

3. VAN LÛMIG PP, MENTING SP, VAN DEN REEK JM *et al.* An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:752-760.

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

## Syndromes arthro-cutanés : un diagnostic à portée de main ou du regard (maladies fréquentes)

PH. HUMBERT

Service de Dermatologie,  
Hôpital Jean Minjoz, BESANÇON.

Qu'y-a-t-il de plus expressif, de plus caractéristique, de plus pathognomonique, qu'une éruption papuleuse œdématisée dans un contexte fébrile – précédée par une infection des voies respiratoires supérieures, une conjonctivite, des arthralgies, une à trois semaines avant l'éruption – ou syndrome de Sweet, qui représente la plus fréquente des dermatoses neutrophiliques ? Celui-ci touche, en effet, trois nouveaux cas par million d'habitants et préférentiellement la femme d'âge moyen.

Une dermatose neutrophilique (DN) est définie comme un infiltrat cutané de polynucléaires neutrophiles normaux sans cause infectieuse. Les dermatoses neutrophiliques – représentées par cinq maladies principales que sont le syndrome de Sweet, le *pyoderma gangrenosum*, la pustulose sous-cornée, l'*erythema elevatum diutinum* et, enfin, l'hydrosadénite eccrine neutrophilique – ne sont pas en reste quant aux signes articulaires s'y associant. Chacun saura rechercher la gammopathie monoclonale

ou la maladie inflammatoire chronique du tube digestif qui leur sont le plus souvent liées.

L'*erythema elevatum diutinum* est certainement l'affection qui trouve le moins sa place dans ce chœur des DN : d'une part, les lésions histologiques sont celles d'une vascularite leucocytoclasique et, d'autre part, ses associations nosologiques ne sont pas tellement différentes de celles des autres vasculites leucocytoclasiques.

Les balanites récidivantes, éruptives (notamment chez l'homme), doivent conduire le médecin à s'intéresser aux articulations sacro-iliaques et à d'éventuelles manifestations ophtalmologiques caractérisées par un œil rouge, révélateur d'une uvéite antérieure. Le syndrome de Reiter sera ainsi aisément dessiné pour permettre une prise en charge globale.

Si, dans la majorité des cas, l'acné reste une affection principalement cutanée (surtout chez l'homme), certaines formes – notamment l'acné *fulminans*, spontanée ou secondaire à l'introduction d'un traitement par isotrétinoïne – s'accompagnent, dans un contexte fébrile, pseudo-infectieux, d'importantes douleurs articulaires justifiant une corticothérapie générale. On ne saurait ainsi méconnaître le SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose, Ostéite). Il s'agit le plus souvent d'une mono-oligoarthrite, en règle générale non destructrice, localisée principalement au niveau des petites articulations de la partie antérieure du thorax, avec cependant une atteinte possible du squelette axial. La pustulose palmo-plantaire n'a rien de particulier, si ce n'est qu'elle peut précéder ou succéder aux manifestations ostéo-articulaires dans un délai qui n'excède pas 2 ans. Ce SAPHO est rarement isolé : il peut se trouver associé à une arthrite temporo-mandibulaire, un psoriasis, un *pyoderma gangrenosum*, une maladie de Behçet, une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique.

La sarcoïdose, petite ou grande simu-  
latrice selon que l'on se sera fait piéger  
fréquemment ou pas, reste une affec-  
tion cutané-articulaire autant qu'elle  
peut être une maladie neurologique ou  
pulmonaire. La diversité des formes cli-  
niques cutanées doit la faire envisager  
devant une éruption chronique typique  
ou atypique, maculeuse, papuleuse,  
pustuleuse, nodulaire, lupoïde le plus  
souvent, et une atteinte ostéo-articu-  
laire (souvent des petites articulations  
des pieds et des mains, réalisant l'os-  
téite kystique de Perthes-Jungling, avec  
cet aspect caractéristique radiologique

finement grillagé). Cette atteinte osseuse  
peut se dissimuler derrière une anomalie  
unguéale du gros orteil qui, au moindre  
doute, conduira à réaliser une radiogra-  
phie pulmonaire. La biologie attirera  
l'attention du clinicien lorsqu'il existe  
une monocytose, une lymphopénie ou  
une hyperlymphocytose, une hypergam-  
maglobulinémie polyclonale.

Si le cartilage articulaire peut être atteint  
dans ces syndromes arthro-cutanés,  
n'oublions pas le cartilage des oreilles,  
de la cloison nasale ou des bronches, sus-  
ceptibles de réaliser parfois, outre une

polychondrite chronique, un tableau de  
MAGIC syndrome (*Mouth And Genital  
ulcers with Inflamed Cartilage*).

Ainsi, nombreuses sont les maladies  
cutané-articulaires, du lupus érythéma-  
teux systémique à la dermatopolymyo-  
site, ou encore – comment pourrait-on  
l'oublier? – au psoriasis.

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

## SEBIACLEAR ACTIVE

Peaux à tendance acnéique

**SVR**  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

INNOVATION  
ASSOCIATION UNIQUE  
À HAUTE CONCENTRATION

14% *Gluconolactone*  
+  
4% *Niacinamide*



AUSSI EFFICACES QUE LES  
PRESCRIPTIONS DERMATOLOGIQUES<sup>(1)</sup>.  
TOLÉRANCE ET PLAISIR EN PLUS.

Prise en charge complète de toutes les imperfections  
Correction anti-marques renforcée  
Réduction des imperfections en 7 jours<sup>(2)</sup>



POINTS NOIRS, PORES DILATÉS



IMPERFECTIONS SÉVÈRES



MARQUES RÉSIDUELLES

- + Testé sur peaux sensibles à tendance acnéique
- + Texture nouvelle génération • 95% d'agrément<sup>(2)</sup>
- + Toute l'année • non photosensibilisant



SVR. LA DERMATOLOGIE REND BELLE

(1) Hunt M.J., Barneston R. etc. A comparative study of Gluconolactone versus Benzoyl Peroxide in the treatment of acne. *Australian J. Dermatol.* 1992; 33:131-134  
Edison B.L., Green B.A., Wildhauer R.H., Sigler M.L. A polyhydroxy acid skin care regimen provides antiaging effects comparable to an alpha-hydroxyacid regimen. *Cutis* 73(suppl 2):14-17, 2004  
Topical niacinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. Shalita A.R., Smith J.G., Parish L.C., Sofman M.S., Chalker D.K. *Int. J. Dermatol.* 34(8): 434-437, June 1995  
(2) Etude clinique, 42 volontaires

# Les biothérapies ont-elles véritablement révolutionné nos attitudes pratiques ?



→ **B. GODEAU**

Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte, Service de médecine interne, CHU Henri Mondor, UPEC, CRÉTEIL.

La physiopathologie des maladies auto-immunes (MAI) est complexe et implique, à des degrés divers, les cellules dendritiques et présentatrices d'antigènes, les lymphocytes B (LB) et T (LT), de nombreuses cytokines, dont en particulier la famille du TNF, l'IL-1, l'IL-6, et les voies de stimulation entre les LB et les LT (CTLA-4 Ig, voie CD40-CD40 ligand...). Le traitement des MAI a longtemps reposé sur l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil). Ces traitements, qui agissent de manière non ciblée et dépri-

ment de manière globale le système immunitaire, sont remarquablement efficaces et ont permis, au cours des dernières décennies, de transformer le pronostic de la plupart des MAI, qu'il s'agisse des vascularites systémiques, des connectivites, des maladies spécifiques d'organe ou des cytopénies auto-immunes. Leur puissant effet immunosuppresseur est malheureusement associé à un risque infectieux important, incluant des agents opportunistes. Il est également utile de rappeler la fréquence des complications métaboliques et vasculaires associées à l'utilisation prolongée des corticoïdes. Cela explique que les complications infectieuses et vasculaires soient aujourd'hui une des principales causes de décès au cours des MAI, comme cela a été bien démontré au cours du lupus.

Un des objectifs majeurs du traitement des MAI est désormais de limiter la morbidité induite par l'utilisation des corticoïdes et des immunosuppresseurs. L'essor des biothérapies au cours des vingt dernières années répond en partie à cet objectif, avec une meilleure tolérance en raison d'une action beaucoup plus ciblée sur les différents acteurs du système immunitaire. Elles ont profondément modifié nos pratiques, mais comme nous allons le voir au cours de cette brève revue, tous les problèmes ne sont pas réglés. Il faut, en particulier, insister sur le fait que les biothérapies n'ont souvent qu'un rôle suspensif et un traitement prolongé, voire à vie, est la plupart du temps nécessaire.

## Intérêt des principales biothérapies utilisées au cours des MAI

### 1. Anti-TNF

Les biothérapies ciblant le TNF, qu'il s'agisse des anticorps monoclonaux bloquant directement le TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) ou du récepteur soluble (étanercept), ont clairement révolutionné le traitement des rhumatismes inflammatoires, tant dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde (PR) que des spondyloarthropathies. Ces biothérapies doivent être proposées suffisamment tôt aux patients ne répondant pas rapidement au méthotrexate. Grâce à ces traitements, il est rare d'être aujourd'hui confronté à des malades atteints de destructions articulaires sévères, comme on pouvait l'observer il y a encore une vingtaine d'années. La tolérance est globalement excellente, mais il est rapidement apparu que les patients exposés aux anti-TNF pouvaient développer des formes extrapulmonaires de tuberculose, avec des présentations atypiques, ce qui justifie de la part des prescripteurs un dépistage rigoureux d'une tuberculose latente avant d'initier le traitement. Il est également la règle, pour les cliniciens amenés à suivre des patients sous biothérapies, de rester vigilant sur la possible émergence de complications tardives inhabituelles, notamment infectieuses. Autre point très important : ces traitements sont uniquement suspensifs et nécessitent d'être maintenus au long cours, car leur arrêt est le plus souvent associé

à une reprise évolutive du rhumatisme inflammatoire. Une autre complication paradoxale associée à l'utilisation des anti-TNF est de pouvoir favoriser l'apparition ou une poussée de maladies auto-immunes. L'utilisation des anti-TNF est donc déconseillée au cours des connectivites.

## 2. Anti-IL-1

L'interleukine-1 $\beta$  est une cytokine majeure de la réponse inflammatoire, qui active l'expression d'un large panel de gènes codant pour des protéines clés de la réponse inflammatoire. Le blocage de l'IL-1 à l'aide d'anticorps monoclonaux (anakinra, canakinumab) peut être utilisé au cours de la PR, dans des formes sévères de goutte, au cours des pathologies faisant intervenir l'inflammasome ou "cryopyrinopathies". Elle aurait peut-être un intérêt dans la prise en charge des péricardites idiopathiques récidivantes ou des formes très sévères de maladie périodique, mais ces indications doivent être validées par des études prospectives. Au cours de la maladie de Still, il s'agit d'une alternative thérapeutique aux traitements immunosuppresseurs, et, en particulier, au méthotrexate.

## 3. Anti-IL-6

L'interleukine-6 stimule la cascade inflammatoire; elle active les LB et les LT, et favorise la différenciation des LB. Un taux élevé d'IL-6 est retrouvé au cours de nombreuses MAI. Le blocage de l'IL-6 par le tocilizumab, qui est un anticorps monoclonal humanisé, est remarquablement efficace au cours de la PR, où il s'est avéré actif en monothérapie alors que les anti-TNF classiquement utilisés en première intention dans cette indication doivent être associés au méthotrexate. Il faut, en revanche, souligner que si les anti-TNF sont efficaces au cours des spondyloarthropathies, un essai thérapeutique contrôlé contre placebo a conclu à l'inefficacité du tocilizumab dans cette indication. Cela illustre

le fait que des essais thérapeutiques sont indispensables avant de conclure à une efficacité d'une classe médicamenteuse et que les biothérapies ne sont pas forcément interchangeables. Des données préliminaires suggèrent que le tocilizumab est également utile pour la prise en charge de la maladie de Still et des vascularites des gros troncs, telle la maladie de Takayasu.

## 4. Anticorps anti-CD20: le rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal humanisé, qui cible directement le LB. Administré en 2 à 4 perfusions, il entraîne une déplétion lymphocytaire B profonde et prolongée pendant 6 à 9 mois. Initialement développé pour traiter les hémopathies lymphoïdes B (lymphome, leucémie lymphoïde chronique), il a logiquement été testé au cours de nombreuses MAI, en raison du rôle important joué par le LB dans leur physiopathologie. Il a véritablement révolutionné la prise en charge des vascularites à ANCA, dont le traitement reposait jusqu'ici sur l'association de corticoïdes à fortes doses et de cyclophosphamide, au prix d'une lourde morbidité. Plusieurs essais contrôlés ont prouvé son efficacité et sa remarquable bonne tolérance dans cette indication, mais un traitement d'entretien est nécessaire, car la repopulation des LB est associée à un risque élevé de rechute. Au cours du lupus, deux essais contrôlés ciblés, d'une part, sur les patients atteints de lupus sévère, avec atteinte rénale et, d'autre part, sur des formes initiales de lupus peu sévères, ont abouti à des résultats négatifs. Le rituximab garde cependant une place au cours du lupus en cas d'échec des traitements immunosuppresseurs. Il pourrait également permettre une épargne cortisonique majeure en association avec le mycophénolate mofétil. La place du rituximab dans la prise en charge des autres connectivites mérite d'être précisée et ce traitement ne doit certainement pas constituer un traitement de première ligne, en dehors de

protocoles de recherche. Sa tolérance est globalement excellente, mais une hypogammaglobulinémie peut apparaître en cas d'injections répétées.

## 5. Anticorps anti-BAFF: le bélimumab

BAFF (également appelée BlyS) est une cytokine qui stimule les LB; elle est surexprimée au cours de certaines MAI, dont le lupus et le syndrome de Sjögren. Le bélimumab, anticorps monoclonal inhibant BAFF, a été testé avec succès au cours du lupus, dans des formes articulaires où il permet une franche épargne cortisonique. Il est donc indiqué en cas de corticodépendance, après échec des immunosuppresseurs habituellement utilisés dans cette indication (azathioprine, méthotrexate). En revanche, il n'a pas sa place dans la prise en charge des formes graves de lupus, notamment rénales, neurologiques ou encore hématologiques.

## 6. La ciclosporine et ses dérivés

Elle cible spécifiquement les LT. En dehors de rares indications immunohématologiques ou au cours de pathologies immuno-neurologiques (myasthénie notamment), la ciclosporine n'a pas confirmé les espoirs qu'elle avait fait naître au début de son développement. Elle est, de plus, associée à un risque de survenue d'effets secondaires graves (insuffisance rénale, hypertension artérielle...). Ses dérivés, tels que le tacrolimus, gardent des indications essentiellement en transplantation d'organe. En revanche, des résultats prometteurs ont été récemment rapportés avec la rapamycine, ou sirolimus, un inhibiteur de la protéine mTOR qui aurait, en outre, un effet antitumoral.

## 7. IL-2

L'interleukine-2 joue un rôle central dans l'immunité adaptative. À forte dose, son rôle immunostimulant a, par exemple, été testé au cours de l'infection par le

## LECTURE

VIH. À faible dose, elle a, au contraire, un rôle immunomodulateur et pourrait restaurer la fonction des LT régulateurs qui, comme leur nom l'indique, peuvent réguler la réaction immunitaire. Il est probable qu'il existe un déficit en LT régulateurs au cours de certaines MAI. L'IL-2 à faible dose pourrait donc trouver sa place dans la prise en charge des MAI, ainsi que le suggère une étude pilote réalisée au cours des vascularites systémiques liées à l'infection par le virus de l'hépatite C.

### 8. Interféron et anti-interféron

L'interféron (IFN) est susceptible d'induire des maladies auto-immunes, en particulier des thyroïdites, ou de favoriser une poussée de lupus, comme cela a été démontré lorsque l'IFN a été utilisé il y a une vingtaine d'année pour traiter l'hépatite C. Le lupus est, en effet, une MAI médiée par l'IFN et des essais sont en cours, visant à tester l'efficacité d'anticorps anti-IFN au cours du lupus. À l'inverse, l'IFN peut être efficace dans la prise en charge de certaines pathologies immunologiques inflammatoires, telles les formes graves de la maladie de Behçet (notamment dans les formes oculaires).

### Limite des biothérapies

La principale limite des biothérapies est la suivante : dans la très grande majorité

des cas, leur effet est uniquement suspensif, l'arrêt du traitement étant très souvent associé à une reprise évolutive de la MAI. Pour pallier cette limite, il faut donc envisager le maintien du traitement au long cours, mais avec le risque de s'exposer à des effets secondaires inconnus non détectés au cours des études pivotales, qui ne peuvent porter que sur une période limitée. Il est donc clair que le développement de ce type de produit doit obligatoirement s'accompagner d'études de suivi, et les grands registres multicentriques mis en place par les sociétés savantes et les autorités de santé sont indispensables. Les cliniciens qui suivent des patients soumis à des traitements au long cours par les biothérapies doivent être sensibilisés et attentifs à la possibilité de survenue d'un effet secondaire tardif inattendu. À ce titre, les dermatologues peuvent être en première ligne. Il est, par exemple, bien démontré que les traitements immunosuppresseurs majorent le risque de survenue de cancers cutanés tardifs.

Une autre option pour limiter les risques de rechute est de ne pas considérer les biothérapies comme des traitements remplaçant les corticoïdes et les immunosuppresseurs classiques, mais plutôt comme un complément de ces derniers, permettant une épargne cortisonique, ou une diminution de la posologie ou de la durée des traitements immunosuppresseurs.

### Conclusion

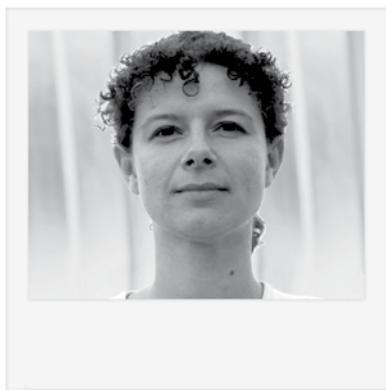
Une vingtaine d'années après l'apparition des premières thérapies ciblées, on peut sans hésiter affirmer que ces produits ont profondément changé nos pratiques. Le remplacement du cyclophosphamide par le rituximab au cours des vascularites graves à ANCA en est un des plus beaux exemples. Il est néanmoins clair que la corticothérapie et les immunosuppresseurs gardent encore toute leur place dans la prise en charge des MAI, et les biothérapies doivent plus être considérées comme un complément thérapeutique que comme une solution alternative unique aux traitements habituels. Grâce aux progrès majeurs obtenus dans la compréhension de la physiopathologie des MAI, il est probable que nous ne sommes qu'au début du développement des biothérapies ciblées et on peut espérer un développement exponentiel de ces voies thérapeutiques dans les années à venir.

L'auteur déclare des activités d'expertise pour les laboratoires Roche, GSK/Novartis, Amgen et a reçu des fonds pour la recherche de la part des laboratoires Roche et GSK.



## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Troubles pigmentaires de l'enfant en question



→ C. CHIAVERINI

Service de Dermatologie,  
Hôpital l'Archet 2, NICE.

Les anomalies pigmentaires sont un motif fréquent de consultation en dermatologie pédiatrique. On distingue classiquement les hypopigmentations, les hyperpigmentations et les pigmentations anormales non mélanocytaires, qui ne seront pas abordées ici. Les *naevi* sont également exclus de ce chapitre. Au sein des deux premières catégories, on distinguera les formes généralisées des formes localisées et les formes congénitales des formes acquises [1]. Il faut cependant noter que, chez le nourrisson, la pigmentation est souvent incomplète et qu'un défaut ou un excès de pigmentation, en particulier chez les enfants à phototype clair, ne peut "apparaître" qu'à l'âge de 1 ou 2 ans, le plus souvent à l'occasion d'expositions solaires, alors qu'il s'agit bien de lésions congénitales. Le but de cet article n'est pas d'être exhaustif, mais plutôt de soulever certains points importants dans la

prise en charge des enfants. Le vitiligo est abordé dans d'autres chapitres de ce numéro.

## Hypopigmentation

>>> **Formes généralisées:** les hypopigmentations généralisées sont le plus souvent congénitales et d'origine génétique. Les formes acquises sont rares et surviennent la plupart du temps dans un contexte médical bien particulier: **hypothyroïdie, dénutrition** ou autres

endocrinopathies qui en permettent le diagnostic. Le tégument mais aussi les phanères peuvent être touchés; il n'y a pas d'atteinte ophtalmologique. Dans les formes congénitales, l'atteinte ophtalmologique est fréquente et fait souvent la gravité de la pathologie: c'est **l'albinisme oculo-cutané (AOC)**. La principale question est alors de savoir si on se trouve dans le cadre d'un albinisme oculo-cutané isolé (**fig. 1**) ou d'une forme syndromique. La conduite à tenir en pratique et les principales étiologies sont résumées dans le **tableau I**.

### Rechercher des signes en faveur d'une forme syndromique

- Antécédents familiaux/personnels
- Cheveux argentés (syndromes de Griscelli/Chediak-Higashi)
- Retard staturo-pondéral (pathologies métaboliques)
- Retard psychomoteur/convulsion/anomalie neurologique (pathologies métaboliques/syndrome de Griscelli type 1)
- Tendance aux saignements (syndromes de Chediak-Higashi/Hermansky-Pudlak)
- Anomalies associées (digestives, respiratoires, dysmorphie)

### Si négatif, plutôt en faveur d'un AOC isolé

- Conseils de photoprotection
- Bilan ophtalmologique
- Avis génétique
- Information sur les associations

### Si signes présents, bilan à réaliser en première intention

- Examen des cheveux en lumière polarisée
- Hémogramme avec frottis sanguin à la recherche d'inclusions anormales dans les polynucléaires neutrophiles
- Test d'agrégation des plaquettes
- Recherche de pathologie métabolique et caryotype en fonction du tableau clinique
- Avis génétique

### Principaux AOC syndromiques

- Syndrome de Griscelli
- Syndrome de Chediak-Higashi
- Syndrome d'Hermansky-Pudlak
- Maladies métaboliques: syndrome de Menkès, histidinémie, homocystinurie, phénylcétonurie
- Dysplasie ectodermique
- Pathologies chromosomiques (syndromes d'Angelman, de Prader-Willi)

TABLEAU I: AOC partiel ou complet congénital.

---

BIENTÔT DISPONIBLE

---



**Cosentyx**<sup>®</sup>  
secukinumab

---

**Cosentyx<sup>®</sup> (150 mg en solution injectable) est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.**

Place dans la stratégie thérapeutique : Cosentyx<sup>®</sup> 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à au moins deux traitements systémiques conventionnels parmi le méthotrexate, l'acitrétine, la ciclosporine et la photothérapie.\*

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

Les mentions légales sont disponibles sur le site internet de l'EMA  
(European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu/ema/>)

Non disponible, non remboursé, non agréé aux collectivités à la date d'octobre 2015.

\*Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx<sup>®</sup> du 16 septembre 2015

---



**NOVARTIS**  
PHARMACEUTICALS

## MISES AU POINT INTERACTIVES



FIG. 1.

>>> **Formes localisées** : les hypopigmentations localisées se divisent en formes congénitales et acquises. La topographie des lésions, leur nombre, leur disposition, leurs limites (floues ou nettes), leur couleur (hypochromie ou achromie) sont des éléments primordiaux pour le diagnostic étiologique. L'examen en lumière de Wood est souvent utile.

### 1. Hypopigmentations localisées congénitales

En pratique, on distingue, selon leur localisation et leur nombre, les lésions ventrales, linéaires, non systématisées, uniques et multiples. La plus fréquente des hypopigmentations ventrales est la **ligne de démarcation pigmentaire** [2]. Cette ligne a la forme d'un V situé plus ou moins haut, dont la limite inférieure est nette et bien visible alors que les limites supérieures se confondent avec la couleur normale de la peau (**fig. 2**). Le



FIG. 2.



FIG. 3.

classique **piébalisme**, avec sa mèche et sa macule frontale blanche, ses lésions achromiques médianes associées à des zones d'hyperpigmentation, est plus rare (**fig. 3**). La transmission est autosomique dominante (mutation du gène KIT), tout comme les rarissimes syndromes de Waardenburg, qui associent aux lésions de piébalisme d'autres symptômes en fonction des gènes impliqués qu'il faut savoir dépister : surdité, dysmorphie, maladie de Hirschsprung ou encore anomalies des membres et hétérochromie irienne.

Les hypopigmentations linéaires peuvent également correspondre à des lignes de démarcation embryonnaires sur les membres. Les **mosaïques pigmentaires** correspondent à la survenue, au cours de la vie embryonnaire, d'une anomalie (génique ou chromosomique) au sein d'une cellule souche pigmentaire qui va altérer son fonctionnement. Toutes les cellules issues de cette cellule souche porteront la même anomalie. Sur le plan clinique, cela se traduit par une ou plusieurs bandes de de peau de couleur différente de la peau normale [3]. Le plus souvent, il s'agit de lésions segmentaires uniques, à bords émiettés ou déchiquetés, hypochromiques (**fig. 4**). Dans certains cas beaucoup plus rares, les lésions sont multiples et suivent les lignes de Blaschko ; on parle alors d'**hypomélanose de Ito**. Dans ce cas, la crainte est celle de l'existence de signes associés et du



FIG. 4.

bilan à réaliser chez l'enfant. Malgré une littérature abondante sur le sujet, aucune recommandation claire n'est parue. Chez l'enfant déjà grand, un examen clinique paraît suffisant. Chez l'enfant plus petit, un examen ophtalmologique initial et un suivi clinique, neurologique et scolaire semblent raisonnables en l'absence d'orientation clinique. Un caryotype sanguin ne sera indiqué qu'en cas d'anomalies associées ou de disposition phylloïde avec une consultation génétique [4].

La lésion hypochromique congénitale non systématisée la plus fréquente est le mal nommé **hamartome achromique**, macule hypochromique bien limitée, allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ces lésions sont le plus souvent en petit nombre. Au-delà de trois lésions, surtout si celles-ci sont associées à d'autres signes cutanés tels qu'un hamartome du visage (plaque fibreuse), des angiofibromes du visage, des plaques "peau de chagrin", des lésions hypopigmentées en confettis des membres ou extracutanées (neurologiques, cardiaques ou rénales), le diagnostic de **sclérose tubéreuse de Bourneville** devra être envisagé. Enfin, attention à ne pas se laisser abuser par des lésions vasculaires telles que le **naevus anémique** (qui disparaît à la vitropression) ou



FIG. 5.

l'hémangiome immature (qui peut apparaître initialement comme une lésion anémique, parfois couverte de discrètes tégangiectasies) (fig. 5). Le vitiligo congénital est une entité controversée.

## 2. Hypopigmentations localisées acquises

L'origine géographique du patient et la notion de voyage en pays étranger doit faire partie de l'interrogatoire [5]. En effet, la lèpre, absente en Europe, est un diagnostic à ne pas oublier chez un patient revenant de zone d'endémie. Une hypoesthésie associée est évocatrice du diagnostic (fig. 6).

Les lésions achromiques et bien limitées évoquent un vitiligo. Chez l'enfant,



FIG. 6. Photo due à l'amabilité du Dr P. del Guidice.



FIG. 7.

les formes segmentaires sont plus fréquentes, de même que l'atteinte sous la couche chez les plus petits. Les lésions hypochromiques à bords flous sont les plus fréquentes et correspondent au vaste groupe des hypopigmentations post-inflammatoires, bien visibles à la fin de l'été. La cause la plus fréquente est l'eczéma ou les eczématides achromiantes, mais toutes les pathologies inflammatoires (psoriasis, pityriasis rosé de Gibert, pityriasis lichenoides) sont possibles. Une cause rare à connaître est le *mycosis fongoïde*. Ce lymphome T cutané est rarissime, mais il s'agit du lymphome cutané le plus fréquent chez l'enfant, la forme achromiante étant le type clinique prédominant [6]. Il se présente sous la forme de plaques peu inflammatoires, hypochromes, à bordures floues, fixes, avec parfois dépilation, chronique, et ne répondant pas aux traitements par corticoïdes et/ou émoullissants (fig. 7). Avec le temps, les plaques peuvent prendre du relief et des adénopathies peuvent se développer. Le diagnostic, difficile, se fait sur une biopsie cutanée orientée. Le *lichen striatus* se caractérise par une éruption blaschko-linéaire, érythémato-squameuse, généralement unique, le plus souvent assez discrète et suivie d'une hypopigmentation émietée. La régression se fait en quelques semaines ou mois. Enfin, toute cicatrice (brûlure, chute, grattage, varicelle) peut laisser place à une hypopigmentation transitoire figurée.

## Hyperpigmentation

La plupart des hyperpigmentations sont localisées.

### >>> Hyperpigmentations localisées congénitales

Parmi les formes congénitales, on distingue essentiellement les taches café au lait (TCL), les lésions segmentaires ou linéaires, et les mélanoses dermiques. La présence de TCL est fréquente dans la population générale, mais leur nombre est le plus souvent inférieur ou égal à 3. Au-delà de 6 TCL de plus de 0,5 cm chez l'enfant, la question d'une neurofibromatose de type 1 (NF1) ou d'un syndrome de Légitius doit se poser, tout en sachant qu'en l'absence d'antécédents familiaux et/ou de neurofibrome plexiforme le diagnostic clinique est impossible à poser pendant les premières années de vie. En effet, les pseudo-éphélides des grands plis, les nodules de Lisch et les neurofibromes apparaissent plus tardivement, généralement après 5 ans. Dans les cas douteux, une surveillance de type NF1 doit être proposée. La présence d'un *nævus* anémique serait un signe évocateur de NF1 dans le contexte [7]. La forme, les bords, la couleur et la disposition des TCL sont aussi des éléments d'orientation [8]. Il existe des formes segmentaires de NF1 (ex. : NF5). Il a été montré récemment qu'elles pouvaient également se compliquer, comme les NF1, mais avec une fréquence moindre. Aucun bilan systématique n'est cependant pour l'instant recommandé, mais un suivi scolaire renforcé et un examen clinique annuel semblent raisonnables. Enfin, il existe d'autres génodermatoses associées à des TCL (tableau II) qu'il faudra dépister par un examen clinique minutieux.

Comme pour les lésions hypopigmentées, il existe des lésions segmentaires ou blaschko-linéaires hyperpigmentées correspondant à des mosaïques pigmentaires. L'hyperpigmentation cir-

## MISES AU POINT INTERACTIVES

- Neurofibromatose type 1 et 5
- Syndrome de Légius
- Rasopathies : syndromes LEOPARD, de Noonan, cardio-facio-cutané
- Anémie de Fanconi
- Ataxie télangiectasie
- Sclérose tubéreuse de Bourneville
- Anomalies cytogénétiques

**TABLEAU II :** Principales génodermatoses avec taches café au lait.

**convoluted et linéaire** ressemble d'ailleurs beaucoup à l'hypomélanose de Ito. La conduite à tenir est superposable. Certaines de ces lésions sont accessibles à un traitement par laser. Une forme particulière de mosaïque hyperpigmentée est le **syndrome de McCune-Albright**. Il s'agit d'une triade clinique associant une TCL segmentaire unique ou multiple, le plus souvent large, avec des bords irréguliers en côte du Maine (**fig. 8**), une dysplasie osseuse fibreuse et des endocrinopathies d'hyperfonctionnement, au premier rang desquelles une puberté précoce. L'atteinte de la nuque et des lombes est classique. L'anomalie responsable est une mutation activatrice de GNAS1 à l'état de mosaïque. L'**hamartome (naevus) de Becker** est également une



**FIG. 8.**



**FIG. 9.**

hyperpigmentation segmentaire, parfois congénitale ou apparaissant plus tardivement. Il se distingue des autres formes par la présence d'un très léger relief correspondant à une hyperplasie épidermique et des poils souvent plus épais et pigmentés. Cet aspect se majore souvent après la puberté, ce qui pose des problèmes esthétiques. Une épilation au laser peut être proposée. Les lasers pigmentaires sont moins efficaces que dans les lésions maculeuses.

Les mélanoses dermiques se traduisent par une pigmentation bleutée de la peau. Les taches "méditerranéennes" ou "mongoloïdes" sont les plus classiques. Classiquement lombosacrées, elles sont parfois plus étendues et disparaissent progressivement durant l'enfance. La présence de macules très étendues, associées à des angiomes plans ou des troubles du développement, doit faire évoquer une phacomatose pigmento-vasculaire (**fig. 9**) ou une mucopolysaccharidose respectivement.

### >>> Hyperpigmentations localisées acquises

On distingue les éphélides, les lentigines et les hyperpigmentations post-inflammatoires. Les **éphélides** sont des macules claires des régions photo-exposées des sujets à phototype clair apparaissant dans l'enfance. Elles bronzent l'été et éclaircissent l'hiver. Les **lentigines** sont des macules généralement plus foncées, de topographie variable, ne variant



**FIG. 10.**

pas au cours de l'année. Elles peuvent être associées à différentes affections : exposition intense aux UV naturels ou médicaux (PUVA lentigines), post-inflammatoires (psoriasis ou eczéma), post-médicamenteuses (tacrolimus) ou lentiginose. Chez l'enfant, en dehors des lentiginos unilatérales partielles (LUP) – touchant le visage sous la forme d'une lésion lentiginose segmentaire – et des lentiginos médiofaciales – rares –, il faut surtout se méfier des lentiginos péri-orificielles et/ou palmo-plantaires (**fig. 10**). Ces dernières, en particulier chez des enfants petits et/ou en cas d'atteinte familiale, imposent un bilan à la recherche d'une génodermatose, comprenant au minimum une échographie cardiaque et testiculaire. En fonction de l'âge de l'enfant, du tableau clinique et des antécédents médicaux, une endoscopie digestive doit être discutée au cas par cas de même qu'un avis génétique. Les signes associés aux principales lentiginos d'origine génétique de l'enfant sont résumés dans le **tableau III** [9].

Les **hyperpigmentations post-inflammatoires** sont plus fréquentes chez les sujets à phototype élevé. En dermoscopie, un aspect en grain de poivre signe l'incontinence pigmentaire. Le lichen pigmentogène est un bon exemple de ce type d'hyperpigmentation. L'acné, les piqûres d'insecte, les morphées, les phytophotodermatoses sont aussi des causes classiques d'hyperpigmentation (**fig. 11 et 12**). Le diagnostic, dans ce cas, repose sur l'interrogatoire, l'histoire de la maladie et l'aspect clinique de la lésion initiale.

Syndrome	Localisation des lentiginos	Âge de survenue	Signes associés	Gène (TAD)
Syndrome de Peutz-Jeghers	Péri-orificielle, palmo-plantaire Muqueuse	Précoce	Polypose hamartomateuse du tube digestif Risque de cancer	<i>STK11</i>
Syndrome de Carney	Péri-orificielle, palmo-plantaire Muqueuse	Précoce	Nævus bleus, taches café au lait, myxomes cutané et cardiaque Tumeurs endocriniennes	<i>PRKAR1A</i>
Syndrome LEOPARD Noonan LEOPARD	Diffuse Pas d'atteinte muqueuse	Après 5 ans en général (parfois plus tôt)	Taches café au lait, retard staturo-pondéral et/ou puberté, et/ou développement (modéré), cardiopathie, dysmorphie, surdité	<i>PTPN11</i>
Lentiginose unilatérale partielle	Unilatérale blaschko-linéaire	Après 5 ans en général	Non	Inconnue
Lentiginose médiofaciale	Médiofaciale	Précoce	Anomalies squelettiques et neurologiques possibles	Inconnue
Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Génitale	Précoce	Macrocéphalie, hamartomes lipomateux et angiomes, hamartomes digestifs, retard psychomoteur possible Susceptibilité aux cancers	<i>PTEN</i>

TABLEAU III : Principales causes de lentiginos chez l'enfant. TAD = transmission autosomique dominante.



FIG. 11.



FIG. 12.

Pour terminer, il existe différentes causes d'hyperpigmentation chez le nouveau-né, le plus souvent "physiologiques", comme l'hyperpigmenta-



FIG. 13.

tion des organes génitaux externes et parfois des extrémités ou la mélanose pustuleuse transitoire du nouveau-né. La présence de macules pigmentées de la langue (fig. 13) est également classique bien que rare [10].

#### Bibliographie

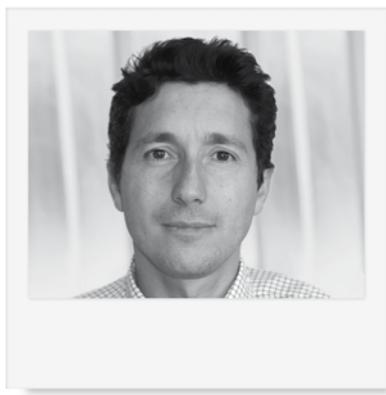
- PASSERON T, ORTONNE JP. Atlas of Pigmentary Disorders. Éd. Springer, 2015.
- SELMANOWITZ VJ, KRIVO JM. Pigmentary demarcation lines. Comparison of Negroes with Japanese. *Br J Dermatol*, 1975;93:371-377.

- CHIAVERINI C. Pigmentary mosaicism. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:579-587.
- MOULINAS C, DOLLFUS H, LIPSKER D. Leucoderma in children: Review of the literature. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:399-409.
- BERTHE S, FAYE O, BAGAYOGO B *et al*. Etiology of acquired hypochromic patches in dermatological area in Mali. *Mali Med*, 2012;27:6-9.
- BOULOS S, VAID R, ALADILY TN *et al*. Clinical presentation, immunopathology, and treatment of juvenile-onset mycosis fungoides: a case series of 34 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1117-1126.
- MARQUE M, ROUBERTIE A, JAUSSENT A *et al*. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:768-775.
- KORF BR. Diagnostic outcome in children with multiple café au lait spots. *Pediatrics*, 1992;90:924-927.
- BAUER AJ, STRATAKIS CA. The lentiginos: cutaneous markers of systemic disease and a window to new aspects of tumorigenesis. *J Med Genet*, 2005;42:801-810.
- PLANTIN P. Mucosa and skin anomalies of the newborn. *Ann Dermatol Venereol*, 1999; 126:927-932.

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

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Vitiligo



→ T. PASSERON

Service de Dermatologie & Inserm U1065, équipe 12, C3M, CHU, NICE.

**L**e vitiligo est caractérisé par une perte acquise des cellules responsables de la pigmentation cutanée, les mélanocytes. Il en résulte des macules blanches, souvent de disposition symétrique, qui augmentent généralement de taille avec le temps. Cette dermatose relativement fréquente touche environ 0,5 à 1 % de la population, et entraîne fréquemment une altération très importante de la qualité de vie et une demande thérapeutique forte. Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie du vitiligo sont importants et l'implication de phénomènes auto-immuns est aujourd'hui démontrée. Même si beaucoup reste encore à faire, des solutions très concrètes peuvent aujourd'hui être apportées aux patients souffrant de vitiligo.

## Une maladie multifactorielle

Le vitiligo est une maladie multifactorielle associant des facteurs génétiques

et non génétiques. Le mode de transmission ne peut être expliqué simplement par la génétique mendélienne et se caractérise par une pénétrance incomplète, de multiples *loci* de susceptibilité et une hétérogénéité génétique associés à des facteurs non génétiques. Six à 8 % des parents au premier degré de patients atteints de vitiligo vont développer un vitiligo généralisé et on note 23 % de concordance chez des jumeaux monozygotes. Ces données soulignent l'implication de facteurs génétiques mais, en pratique, nous permettent d'être assez rassurants auprès de nos patients sur le risque qu'auront leurs enfants de développer la maladie.

Des larges *screening* du génome de patients atteints de vitiligo non segmentaire ont permis de mettre en évidence un lien significatif avec plusieurs gènes. À ce jour, une forte association est démontrée avec les gènes HLA, NLRP1 (aussi appelé NALP1), PTPN22, CTLA4, TSLP, XBP1, SMOC2, LPP, IL2RA, UBASH3A, C1QTNF6, RERE, GZMB et TYR [1]. Il est intéressant de noter que la quasi-totalité de ces gènes est associée à des maladies immunitaires et/ou joue un rôle clef dans le système immunitaire. La responsabilité des lymphocytes de type Th1 et Th17, mais aussi des lymphocytes T régulateurs et de cytokines telles que l'IFN $\gamma$  ou l'IL22, ou encore de certains récepteurs des chémokines, est de mieux en mieux établie. Le rôle de CXCL10 (intervenant dans la voie de l'IFN $\gamma$ ) a récemment été mis en évidence [2] (**fig. 1**). Bloquer CXCL10 permet de stopper l'évolution du vitiligo dans un modèle murin, ouvrant ainsi d'importantes perspectives pour bloquer ou ralentir l'évolution du vitiligo chez l'Homme. Il est donc important d'expliquer au patient que sa maladie n'est pas

psychosomatique, mais en grande partie dysimmunitaire.

Si la composante immunitaire est indiscutable, d'autres facteurs interviennent probablement, en particulier pour déclencher le processus immunitaire [3]. Des altérations intrinsèques des mélanocytes pourraient être impliquées, notamment dans les formes segmentaires de vitiligo. Le rôle des cadhérines et une diminution de la voie de Wnt/ $\beta$ -caténine viennent d'être montrés [4, 5]. Les cadhérines sont indispensables à l'adhésion intercellulaire et leur altération pourrait expliquer les phénomènes de mélanocytorragie observés dans certains vitiligos. La voie de Wnt est cruciale pour la différenciation des cellules souches mélanocytaires. La diminution de l'activité de cette voie permet d'expliquer les difficultés pour obtenir une repigmentation, notamment dans certaines localisations comme les mains ou les pieds où la voie de Wnt est naturellement réprimée. Ces données ouvrent aussi des perspectives pour repigmenter plus efficacement les lésions, et ce sans avoir à utiliser des UV.

Le stress, au sens médical du terme et comme dans d'autres pathologies dysimmunitaires, peut parfois déclencher ou aggraver des poussées de vitiligo. Il peut s'agir d'un stress psychologique important, comme le décès d'un proche, ou d'un stress médical, comme une grossesse. Pour autant, tous les patients ayant un vitiligo n'ont pas été soumis à un stress et, surtout, il est crucial de leur expliquer que la prise en charge de ce stress, s'il y en a un, n'a jamais permis de freiner l'évolutivité du vitiligo.

Contrairement aux idées reçues, il n'y a pas d'augmentation du risque de cancers

Acnés sévères (telles que acné nodulaire, acné conglobata ou acné susceptible d'entraîner des cicatrices définitives) résistantes à des cures appropriées de traitement classique comportant des antibiotiques systémiques et un traitement topique

# ACNÉTRAIT®

## Isotrétinoïne

ISOTRÉTINOÏNE  
RESPONSABLE

### Nouvelles conditions de prescription d'Acnétrait® (isotrétinoïne) :

- la prescription initiale de l'isotrétinoïne orale est réservée aux dermatologues
- la prescription peut être renouvelée par tout médecin



SPÉCIALITÉS GÉNÉRIQUES

SPÉCIALITÉ NON GÉNÉRIQUE

Excipients à effet notoire :

- Acnétrait® Gé 5 mg : huile de soja, sorbitol (E420)
- Acnétrait® Gé 10 mg et 20 mg : huile de soja, huile de soja partiellement hydrogénée, sorbitol, rouge cochenille A (E124)
- Acnétrait® 40 mg : huile de soja, sorbitol, jaune orangé S (E110)

Acnétrait® Gé 5 mg, 10 mg et 20 mg, capsule molle, sont des génériques de Roaccutane® 5 mg, 10 mg, 20 mg, capsule molle. Médicaments inscrits au répertoire des génériques. Lors de la substitution, consultez la liste des excipients à effet notoire figurant sur l'emballage ainsi que le répertoire des génériques pour prendre connaissance des mises en garde éventuelles y figurant.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.  
Pour les femmes en âge de procréer, voir le Programme de Prévention de la Grossesse.  
Mentions légales disponibles à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

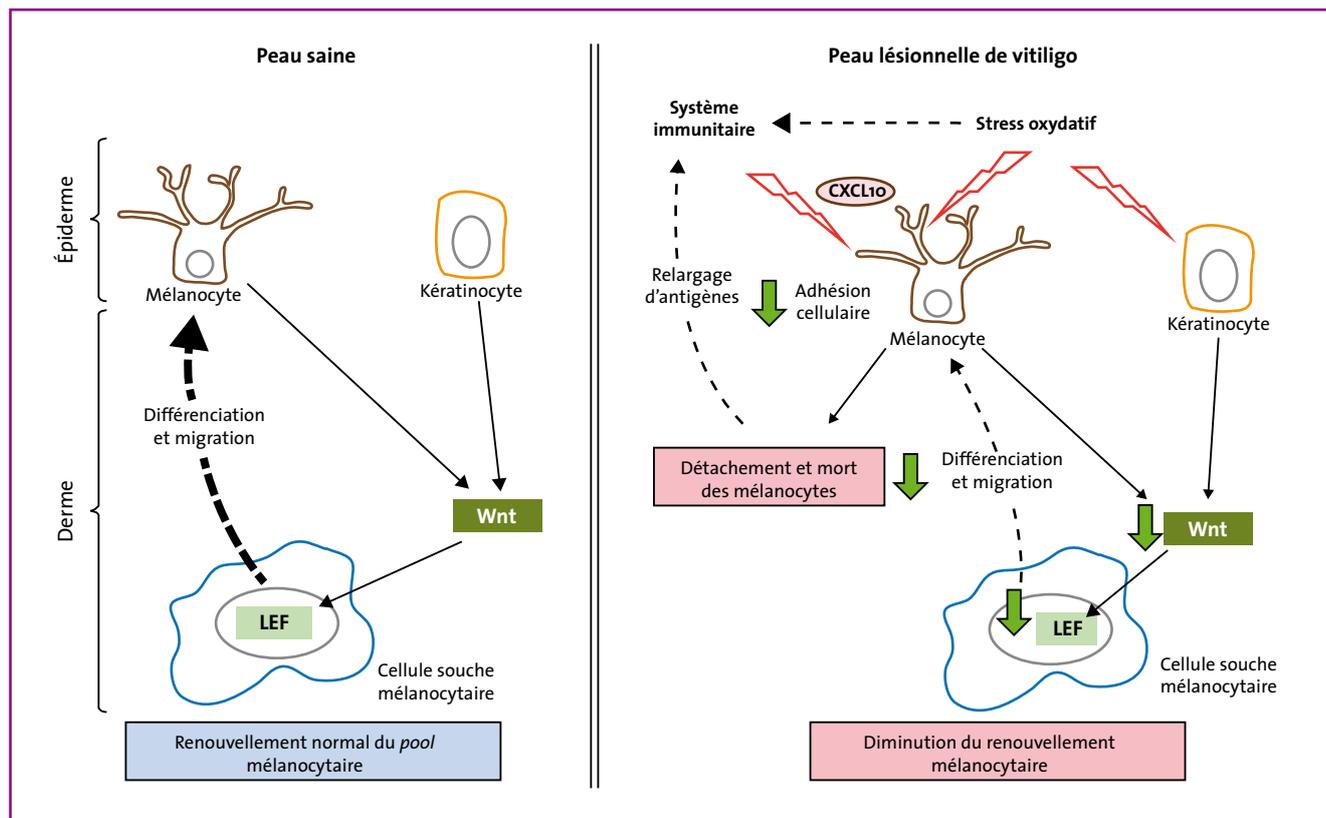


arrow  
génériques

### L'ENGAGEMENT RÉTINOÏDES

Arrow génériques - 26 avenue Tony Garnier - 69007 Lyon - SAS au capital de 36 945 840,47 € - RCS Lyon 433 944 485

## MISES AU POINT INTERACTIVES



**FIG. 1 :** Représentation schématique des facteurs impliqués dans la physiopathologie du vitiligo. Dans la peau saine, la stimulation de la voie Wnt par les kératinocytes et les mélanocytes induit la différenciation et la prolifération des cellules souches mélanocytaires, permettant ainsi un renouvellement constant des mélanocytes épidermiques. Dans la peau de patients ayant un vitiligo, le stress oxydatif peut activer, chez des sujets génétiquement prédisposés, une réaction immunitaire dirigée contre les mélanocytes. La destruction des mélanocytes par le système immunitaire induit le relargage d'antigènes mélanocytaires, qui vont stimuler la réponse immunitaire contre les mélanocytes et entraîner leur disparition de l'épiderme (et parfois aussi des follicules pileux). Parallèlement, le stress oxydatif diminue l'activité de la voie Wnt dans les mélanocytes et les kératinocytes. Cela entraîne une diminution de l'adhésion cellulaire et le détachement de certains mélanocytes. Cette diminution de l'activité de la voie Wnt diminue aussi la différenciation des cellules souches mélanocytaires, réduisant ainsi les capacités de régénération du *pool* mélanocytaire épidermique. Nous supposons qu'en fonction du patient, mais aussi des périodes dans l'histoire de sa maladie, ces mécanismes sont impliqués de façon variable, entraînant, selon le mécanisme impliqué, une dépigmentation active de la peau et une résistance aux traitements à visée repigmentante (Adapté de *J Invest Dermatol*, 2015 Aug 31. [Epub ahead of print]).

cutanés chez les patients ayant un vitiligo [6, 7]. Une corrélation inverse entre le risque de vitiligo et de mélanome a même été montrée dans la population caucasienne [8]. Ces données, associées à l'effet bénéfique des ultraviolets (UV) sur la repigmentation des lésions, doit conduire à ne surtout pas contre-indiquer les expositions solaires aux patients porteurs d'un vitiligo. Ces dernières devront cependant être à la fois régulières mais aussi, bien sûr, modérées (n'entraînant pas d'intense érythème actinique). Il est également important de rappeler au patient que l'évolution du vitiligo demeure imprévisible. La

présence d'une leucotrichie sur une plaque de vitiligo est un facteur de mauvais pronostic de réponse au traitement, mais n'empêche toutefois pas une repigmentation. En effet, les cellules souches mélanoblastiques sont présentes dans le follicule pileux, même lorsque ce dernier est dépigmenté.

### Principales caractéristiques

Les lésions typiques de vitiligo sont des macules asymptomatiques achromiques, c'est-à-dire complètement blanches. Ce caractère achromique est

un point majeur, car la quasi-totalité des autres dermatoses se manifestant par "des taches blanches" entraînent une hypopigmentation, mais pas une dépigmentation complète. C'est le cas des eczématides achromiantes et du *pityriasis alba*, qui correspondent à des hypopigmentations post-inflammatoires. L'inflammation initiale peut être très peu visible, les personnes consultant alors seulement pour les lésions hypopigmentées. Il s'agit, en pratique courante, du diagnostic différentiel le plus fréquent avec le vitiligo, notamment chez l'enfant. Parmi les autres diagnostics différentiels, on notera les hamar-

tomes achromiques (en fait, hypochromiques!), facilement reconnaissables car stables dans le temps et hypopigmentés. D'autres dermatoses, telles que le psoriasis, le lupus ou certains lymphomes cutanés, peuvent, en raison de l'hypopigmentation post-inflammatoire parfois associée, faire évoquer un vitiligo. Là encore, la présence de lésions inflammatoires, et surtout le caractère non complètement achromique des lésions, permet de redresser facilement le diagnostic. Sur peaux claires, il est cependant parfois difficile de déterminer si la lésion est complètement blanche. Un examen en lumière de Wood (émettant des ondes proches UV et de la lumière violette), en montrant clairement une lésion très blanche dans les achromies véritables et une teinte grisée en cas d'hypopigmentation, permet alors de faire facilement le diagnostic. Ainsi, le diagnostic de vitiligo est, dans la très grande majorité des cas, clinique et ne nécessite pas de biopsie cutanée.

Le vitiligo peut débuter à tout âge de la vie. Les formes congénitales sont néanmoins exceptionnelles et doivent d'abord faire éliminer d'autres diagnostics, tels que le piébaldisme.

Les lésions de vitiligo sont classiquement asymptomatiques, cependant un prurit n'est pas rare avant ou au début des poussées. Bien que le début puisse être localisé, l'atteinte est ensuite généralement symétrique. Les formes segmentaires doivent être individualisées. Elles n'affectent par définition qu'un segment unilatéral, sont plus stables, surviennent classiquement pendant l'enfance et ont une réponse aux traitements généralement différente, avec cependant moins de risques de redépigmentation. Les mécanismes physiopathologiques du vitiligo segmentaire semblent être partiellement différents des formes non segmentaires. L'association de vitiligo segmentaire et non segmentaire est rare et décrite sous le nom de vitiligo mixte.

## Prise en charge

Une information claire et détaillée de la maladie, de son évolution, des possibilités et des limites des traitements, sera fournie à des patients souvent très anxieux et désinformés par ce qu'ils ont pu lire ou entendre sur leur maladie. Le traitement nécessitera plusieurs mois (généralement entre 6 et 24) et le risque de redépigmentation devra être expliqué. Le risque de développer ou d'aggraver des lésions par phénomène de Koebner leur sera également expliqué, sans que ces conduites d'évitement n'altèrent cependant plus leur qualité de vie que ce que fait déjà leur vitiligo. Enfin, compte tenu du risque de dysthyroïdie auto-immune associée, un dosage de la TSH et des anticorps anti-thyroïde doit être pratiqué. Il n'y a pas de consensus sur le rythme ultérieur des surveillances, mais ces dosages devront être répétés dans le temps, surtout en cas de positivité des anticorps.

### 1. Vitiligos localisés

Les dermocorticoïdes forts ou le tacrolimus (prescrit ici hors AMM, donc non remboursable) sont les traitements de choix. L'efficacité est équivalente, mais les dermocorticoïdes ne doivent pas être appliqués de façon continue pendant plus de 2 à 3 mois selon les localisations. Le tacrolimus, lui, peut et doit être appliqué sur de plus longues périodes. Six à 24 mois sont, en effet, généralement nécessaires pour traiter un vitiligo, quelle que soit l'approche médicale. Pour une efficacité optimale, le tacrolimus pommade sera à utiliser à 0,1 %, 2 fois par jour et en période estivale. La photothérapie localisée avec lampes ou lasers excimer à 308 nm a également montré son efficacité. Leur coût étant supérieur à celui des dermocorticoïdes ou du tacrolimus, il convient donc de les réserver en cas d'échec ou de contre-indication de ces derniers. Il est intéressant de noter que lampes et lasers excimer ont une efficacité équivalente pour traiter les vitiligos non segmen-

taires [9]. Le traitement chirurgical par greffe pourra être proposé pour des vitiligos localisés et stables depuis au moins 1 an. Les risques de redépigmentation sont cependant beaucoup plus élevés qu'avec les vitiligos segmentaires.

### 2. Vitiligos segmentaires

Le traitement médical doit être essayé en première intention (dermocorticoïdes, tacrolimus, lampes et lasers excimer). En cas d'échec, le traitement chirurgical par greffe est une excellente indication, en particulier sur le visage.

### 3. Vitiligos étendus

La photothérapie est efficace et reste le meilleur traitement pour les formes étendues. Bien que la PUVA et les UVB à spectre étroit soient tous deux efficaces, ces derniers doivent, si possible, être préférés à la PUVAthérapie, car ils induisent une repigmentation plus rapide, plus homogène et entraînent moins d'effets secondaires.

### 4. Prévention des rechutes

Lorsqu'une repigmentation complète ou quasi complète est obtenue, il existe un risque d'environ 40 à 50 % que le patient se redépigmente dans l'année qui suit. Nous venons de montrer que l'utilisation du tacrolimus à 0,1 %, à raison de 2 fois par semaine et sans exposition solaire, permettait de diminuer le risque de récurrence de 47 % à 9,7 % [10]. La durée optimale de ce traitement préventif reste à déterminer, mais nous le proposons à l'heure actuelle uniquement après une première rechute et conseils de l'appliquer tant que le vitiligo reste actif.

### 5. Traitement des localisations difficiles

Il est aujourd'hui clairement démontré que la réponse au traitement dépend fortement de la localisation des plaques de

## MISES AU POINT INTERACTIVES

vitiligo traitées. Si le visage et, dans une moindre mesure, le cou sont des zones pour lesquelles des repigmentations complètes ou quasi complètes sont fréquemment obtenues, le reste du corps (particulièrement les saillies osseuses et les extrémités) demeure très difficile à repigmenter. L'intérêt d'associer diverses approches thérapeutiques afin d'obtenir une repigmentation optimale apparaît aujourd'hui clairement. La photothérapie en cabine, ou par lampe ou laser excimer, devra donc être associée d'emblée aux dermocorticoïdes ou au tacrolimus à 0,1 % sur ces zones.

#### 6. Place de la dépigmentation et des cosmétiques

>>> Dans les cas de vitiligos généralisés, où il ne persiste que quelques espaces de peau pigmentée sur des zones découvertes (vitiligo *universalis*), la dépigmentation peut être envisagée. Les lasers pigmentaires déclenchés ont une efficacité similaire aux dépigmentants chimiques, mais ils sont efficaces plus rapidement, avec moins d'effets secondaires. Ils doivent donc être préférés à la dépigmentation chimique [11].

>>> Le maquillage médical et, dans une moindre mesure, les autobronzants améliorent significativement la qualité de vie des patients. Il faut savoir les proposer en cas d'échec des options thérapeutiques actuelles ou en attendant que le traitement proposé permette une repigmentation.

>>> La micropigmentation ne sera proposée que sur les lèvres ou les mamelons chez les patients de phototype foncé.

Elle doit, en revanche, être déconseillée sur le reste de la peau car, avec les variations de pigmentation saisonnières, mais aussi l'évolution du vitiligo, les zones tatouées deviennent encore plus visibles et le résultat esthétique est alors souvent catastrophique.

#### Perspectives

Les avancées dans la connaissance de la physiopathologie du vitiligo n'ont jamais été aussi importantes et rapides que ces dernières années. Elles ont non seulement permis de bien mieux comprendre cette pathologie complexe, mais elles offrent aussi des perspectives thérapeutiques très concrètes. Elles vont permettre, dans un avenir proche, de cibler les deux composantes du challenge thérapeutique que présente le vitiligo : bloquer l'évolutivité du vitiligo, notamment en ciblant spécifiquement la composante auto-immune [2, 12, 13], d'une part, et potentialiser la repigmentation en induisant directement la différenciation et la prolifération des cellules souches mélanocytaires, d'autre part [4].

#### Bibliographie

1. JIN Y, BIRLEA SA, FAIN PR *et al.* Genome-wide association analyses identify 13 new susceptibility loci for generalized vitiligo. *Nat Genet*, 2012;44:676-680.
2. RASHIGHI M, AGARWAL P, RICHMOND JM *et al.* CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*;6:223ra23.
3. PASSERON T, ORTONNE JP. Activation of the unfolded protein response in vitiligo: the missing link? *J Invest Dermatol*, 2012;132:2502-2504.

4. REGAZZETTI C, JOLY F, MARTY C *et al.* Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:3105-3114.
5. WAGNER RY, LUCIANI F, CARIO-ANDRÉ M *et al.* Altered E-Cadherin Levels and Distribution in Melanocytes Precede Clinical Manifestations of Vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1810-1819.
6. PARADISI A, TABOLLI S, DIDONA B *et al.* Markedly reduced incidence of melanoma and non-melanoma skin cancer in a nonconcurrent cohort of 10,040 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 20014;71:1110-1116.
7. TEULINGS HE, OVERKAMP M, CEYLAN E *et al.* Decreased risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*, 2013;168:162-171.
8. SPRITZ RA. The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Med*, 2010;2:78.
9. LE DUFF F, FONTAS E, GIACCHERO D *et al.* 308-nm excimer lamp vs. 308-nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol*, 2010;163:188-192.
10. CAVALIE M, EZZEDINE K, FONTAS E *et al.* 2015. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*, 2015;135:970-974.
11. BOUKARI F, LACOUR JP, ORTONNE JP *et al.* Laser-assisted depigmentation for resistant vitiligo: a retrospective case series with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:374-377.
12. AGARWAL P, RASHIGHI M, ESSIEN KI *et al.* Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1080-1088.
13. CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*, 2015;151:1110-1112.

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

Santé - Beauté  
Exigez la haute tolérance active



HAUTE TOLÉRANCE



Recommandée peaux et yeux sensibles, port de lentilles de contact,  
par les allergologues - dermatologues - ophtalmologistes.

MISES AU POINT INTERACTIVES

# Test de prédisposition au mélanome : mythe ou réalité ?



→ N. SOUFIR

Inserm U976, Hôpital Saint-Louis, Département de Génétique, Hôpital Bichat, PARIS.

## Prédisposition au mélanome

### 1. Mélanome : un cancer avec une incidence croissante et un mauvais pronostic à l'étape métastatique

L'incidence du mélanome (MM) augmente dans la majorité des pays occidentaux et double tous les 10 ans, occasionnant un réel problème de santé publique (11 000 nouveaux cas/an en France). Les facteurs de risque comprennent l'exposition aux UV, des cheveux et yeux clairs, une faible capacité de bronzage (phototypes I et II), un grand nombre (> 50) de *nævi* (grains de beauté) et la présence de *nævi* atypiques.

Dès que la tumeur devient "épaisse" (Breslow > 1 mm), il existe un risque important de métastases ganglionnaires régionales et/ou viscérales à distance (survie à 5 ans < 5 %). Ces données soulignent l'intérêt [1] de la prévention et du **dépistage précoce** de cette tumeur

redoutable, de l'importance d'une meilleure connaissance des voies de l'oncogène mélanocytaire [2], afin de trouver de nouveaux traitements et/ou d'adapter la surveillance clinique.

### 2. Facteurs génétiques impliqués dans la prédisposition au mélanome

#### ● Le mélanome familial

Cinq à 10 % des mélanomes sont familiaux. Il existe dans ces cas au moins un apparenté atteint de mélanome dans la famille (jusqu'au second degré d'apparentement). Cliniquement, le mélanome familial est fréquemment associé à la présence d'un syndrome des *nævi* atypiques, à un phototype I-II et des cheveux roux. La génétique du mélanome a fait des progrès considérables ces 20 dernières années. Plusieurs gènes majeurs ont été découverts et sont impliqués dans la prédisposition au mélanome familial (*CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *TERT*, *POT1*), dont la pénétrance est élevée [1]. Le gène *BAP1* est également associé à la prédisposition au mélanome de la choroïde, et souvent associé à la présence d'un phénotype particulier, une grande

*nævomatose* et lésions mélanocytaires spitzoïdes (Testa *et al.*, 2011).

Les patients atteints de mélanome familial ou multiple sporadique doivent être adressés en consultation d'oncogénétique, où leur est proposé, après information et consentement, un test moléculaire (étude moléculaire des gènes de prédisposition au mélanome) qui permet d'organiser le conseil génétique afin d'identifier, parmi les apparentés, les sujets à haut risque devant faire l'objet d'une prise en charge spécifique. En effet, les patients porteurs d'une mutation d'un gène majeur (*CDKN2A*...) doivent bénéficier d'une surveillance dermatologique semestrielle à vie, à l'aide d'exams de vidéodermoscopie numérique semestriels, de photographies corporelles totales annuelles et de conseils de photoprotection (fig. 1).

● **Le mélanome sporadique** est également en partie sous contrôle génétique (génétique multifactorielle). Le risque peut ainsi être modulé par des variations de plusieurs gènes de pigmentation (*MC1R*, *MATP* [3], *MITF*), mais aussi d'autres voies (télomérase, réparation de

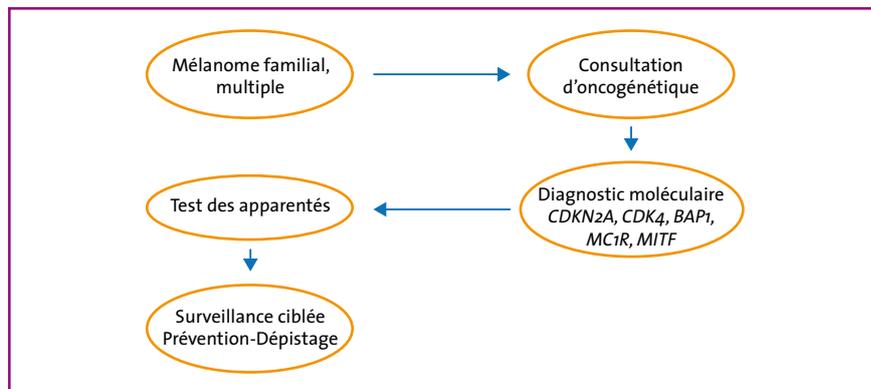


FIG. 1: Conseil génétique dans le mélanome familial et multiple.

l'ADN, notamment) (Read *et al.*, 2015). Ces variants génétiques interagissent avec les facteurs de risque cliniques (nombre élevé de *nævi*, phototypes I et II, couleur claire des yeux) et l'environnement (exposition UV) pour augmenter le risque de mélanome. Jusqu'à présent, il n'existait pas de test permettant d'évaluer le risque de mélanome cutané dans la population générale. Les praticiens, généralistes et dermatologues, ne se basent, à l'heure actuelle, que sur les facteurs de risque cliniques (grains de beauté, phototype...), sans prendre en compte la prédisposition génétique liée à ces variants. Grâce à un partenariat entre l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), l'Inserm U976 (Centre de Recherche sur la Peau, hôpital Saint-Louis) et la société GenePredict, un nouvel outil, le test Melapred, a été développé récemment, et mis à la disposition de la communauté médicale et des malades en 2015.

## Le test Melapred

### 1. De quoi s'agit-il ?

Il s'agit d'un nouvel outil évaluant le risque de mélanome individuel d'un patient et permettant de lui proposer une prise en charge spécifique "personnalisée". Le test Melapred est disponible et commercialisé depuis juin 2015 (www.melapred.com ; numéro vert 0 805 69 09 34). Grâce à un partenariat avec l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, il est réalisé dans le département de génétique de l'hôpital Bichat. Il a été développé grâce à une collaboration étroite entre dermatologues, généticiens et experts en biostatistique. Ce test a pu être mis au point grâce à l'étude de 3 000 malades et de 3 000 sujets sains appariés, provenant de 3 populations européennes : France, Espagne et Italie. Il résulte d'une combinaison de facteurs de risque cliniques de mélanome et de marqueurs génétiques, connus et validés. Techniquement, les analyses génétiques sont basées sur le séquençage

nouvelle génération (NGS) de plusieurs marqueurs génétiques appartenant à différents gènes (*MC1R*, *SLC45A2*, *MTAP*). Plusieurs travaux basés sur l'étude de cohortes européennes ont servi de base au développement du test [4, 5]. L'un des marqueurs, situé sur le gène *SLC45A2*, a fait l'objet d'un dépôt de brevet par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) lors de sa découverte en 2007 [3]. Ce brevet est délivré dans la quasi-totalité des pays de l'Union Européenne et en Australie.

De manière intéressante, nous avons montré que la prédiction du test Melapred est nettement supérieure à la prédiction liée aux seuls facteurs de risque cliniques. En effet, il permet d'identifier **30 à 40 % des individus à haut risque de mélanome** qui ne seraient pas considérés à risque si l'on tenait compte des facteurs de risque cliniques seuls. Sa sensibilité est de 60 % et sa spécificité de 93 % (*fig. 2*).

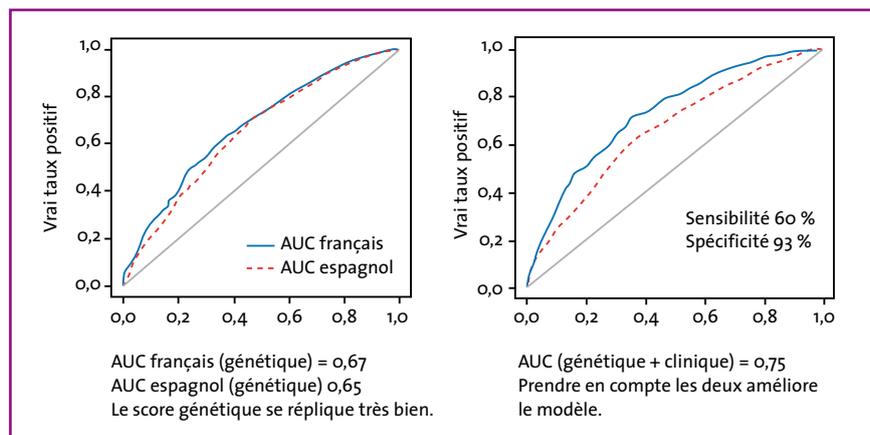
Un algorithme combinant ces facteurs de risque permet de calculer un score de 0 à 100, qui correspond pour un patient à son risque de déclarer un mélanome cutané. Ce test permet ainsi de définir 3 classes de risque : risque faible (score < 30), risque modéré (score compris

entre 31 et 42) et risque élevé (score  $\geq$  43). Cette dernière catégorie de patients à haut risque doit bénéficier d'une surveillance dermatologique régulière (tous les 6 à 12 mois), d'une auto-surveillance et d'une photoprotection accrue.

### 2. Le test Melapred dans le parcours de soin

Le dermatologue est au cœur du dispositif du test Melapred (*fig. 3*). Le patient consulte son dermatologue et celui-ci lui prescrit le test afin d'évaluer son risque de mélanome. Il prélève, à l'aide d'un écouvillon dédié, de l'ADN buccal de son patient, remplit une fiche clinique comportant les principaux facteurs de risque cliniques (nombre de *nævi*, couleur des yeux, phototype) et fait signer à son malade un consentement éclairé. L'ensemble (écouvillon + fiche clinique + consentement signé) est envoyé dans le Département de génétique de l'hôpital Bichat, où est réalisée l'analyse. Le résultat du test est rendu au médecin prescripteur en 2-3 semaines.

Pour évaluer Melapred dans le parcours de soin habituel des patients et valider son utilité sur le terrain, GenePredict a réalisé, en 2014, une étude pilote auprès de 288 patients et 20 médecins (80 %



**FIG. 2 :** Prédiction du risque de mélanome par le test Melapred. À gauche, prédiction du risque de mélanome par les marqueurs génétiques. Cette prédiction, mesurée par l'aire sous la courbe (AUC) se réplique bien entre les populations. À droite, la prédiction mesurée par le test Melapred est beaucoup plus performante (courbe noire, AUC = 0,75).

## MISES AU POINT INTERACTIVES

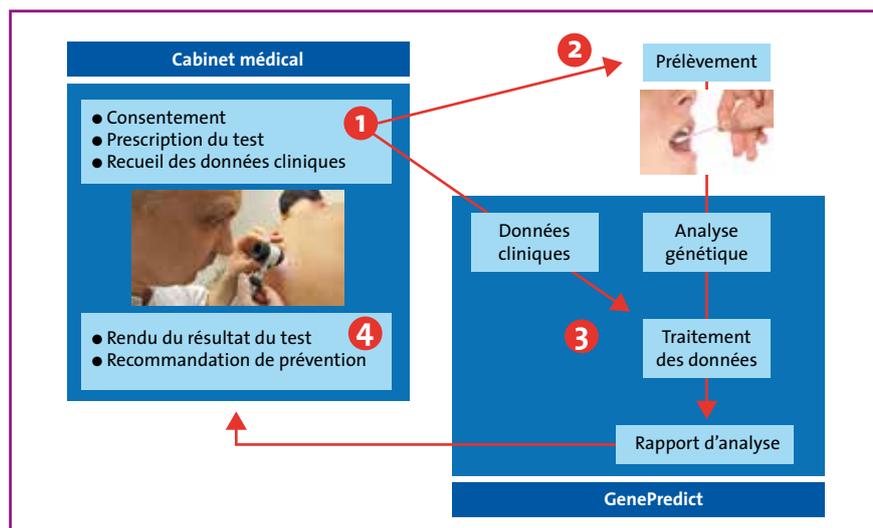


FIG. 3 : Le test Melapred dans le parcours de soin.

de dermatologues, 20 % de médecins généralistes) dans deux régions, l'Île de France et la région Champagne-Ardenne. Cette étude a permis d'évaluer la faisabilité en pratique dermatologique quotidienne, l'aide au dépistage que procure le test, son acceptabilité par les patients et son influence sur la modification des comportements à risque, ainsi que l'anxiété générée par l'attente du résultat. Les résultats de ce pilote étaient très encourageants, montrant une satisfaction importante des patients et des médecins prescripteurs pour le test, très peu d'anxiété générée par l'attente du résultat, un impact net sur les changements de comportement vis-à-vis des UV en cas de score à haut risque, ainsi que sur la fréquence de la surveillance dermatologique.

### 3. Indications du test Melapred

Elles ont été discutées par le conseil scientifique de GenePredict et par des experts de la Société Française de Dermatologie. Les indications suivantes ont été retenues :

- Tout patient > 18 ans ayant un ou plusieurs FDR cliniques :
  - phototype 1 ou 2 ;

- plus de 50 *nævi* ;
- yeux ou cheveux clairs.

- Personnes exposées aux UV :
  - activités en extérieur (agriculteur, pêcheur, sports, tourisme, personnel navigant) ;
  - UVA ou UVB thérapie.

- Apparentés de patients atteints de mélanome.

- Patient immunodéprimé.

### 4. Bénéfices du test Melapred

Il sont nombreux :

- Pour le praticien :
  - **surveillance optimisée** des sujets à haut risque ;
  - **amélioration du dépistage** du mélanome ;
  - aide aux recommandations.

- Pour le patient :
  - **meilleure prise de conscience du risque** ;
  - **recommandations** de changement de comportement (par rapport aux UV : exposition au soleil, instituts de bronzage).

- Pour la santé publique : diminution de la morbidité et de la mortalité, diminution des coûts d'hospitalisation et des traitements onéreux (chimiothérapie, biothérapies).

## Conclusion

La génétique du mélanome a fait d'énormes progrès au cours des 20 dernières années. Deux situations différentes sont à distinguer. D'une part, le mélanome familial est lié à des mutations de gènes majeurs de prédisposition et doit faire l'objet d'un conseil génétique dans un établissement de santé. D'autre part, le mélanome sporadique (90 % des mélanomes) est également, en partie, sous contrôle génétique (génétique multifactorielle) et son risque peut être évalué au cabinet du dermatologue par la réalisation d'un nouveau test, le test Melapred. Celui-ci a pour objectif de cibler la surveillance sur les sujets à haut risque de mélanome, afin d'améliorer le dépistage et de renforcer les recommandations de prévention.

## Bibliographie

1. AOUBE LG, WADT KA, PRITCHARD AL *et al.* Genetics of familial melanoma: 20 years after CDKN2A. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015;28:148-160.
2. DESCAMPS V, BASSET-SEGUIN N, SOUFIR N. ISET Device: A Useful Tool to Answer Some Questions About the Biologic Behavior of Melanocytic Nevus Cells. *Arch Dermatol*, 2010;146:1156-1157.
3. GUEDJ M, BOURILLON A, COMBADIERES C *et al.* (2008). Variants of the MATP/SLC45A2 gene are protective for melanoma in the French population. *Hum Mutat*, 2008;29:1154-1160.
4. IBARROLA-VILLAVA M, HU HH, GUEDJ M *et al.* MC1R, SLC45A2 and TYR genetic variants involved in melanoma susceptibility in southern European populations: results from a meta-analysis. *Eur J Cancer*, 2012;48:2183-2191.
5. HU HH, BENFODDA M, DUMAZ N *et al.* A large French case-control study emphasizes the role of rare Mc1R variants in melanoma risk. *Biomed Res Int*, 2014;2014:925716.

L'auteur a déclaré avoir un conflit d'intérêt, en tant que conseiller scientifique et co-fondateur de la *start-up* GenePredict.

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Révolutions thérapeutiques dans le mélanome avancé



→ C. PAGÈS, I. CHAMI, C. LEBBÉ  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La prise en charge du mélanome à un stade avancé a été révolutionnée ces dernières années : d'une part, grâce aux connaissances acquises et développées dans le domaine du génotypage moléculaire, ouvrant la voie aux traitements par thérapies ciblées (inhibiteurs de BRAF et inhibiteurs de MEK) ; d'autre part, grâce aux progrès réalisés dans le domaine de l'immunothérapie, faisant notamment des anticorps anti-CTLA-4 et des anticorps anti-PD-1 des armes thérapeutiques majeures (**fig. 1**).

## Immunothérapies

L'ipilimumab, anticorps monoclonal anti-CTLA-4, a été le premier traitement à montrer une amélioration de la survie globale des patients suivis pour mélanome métastatique. En effet, le premier essai pivot publié en 2010 comparait, chez des patients antérieu-

rement prétraités, l'ipilimumab seul à la posologie de 3 mg/kg *versus* ipilimumab + vaccination par GP100 *versus* vaccination peptidique seule [1]. La médiane de survie était de 10,1 mois et 10 mois pour les patients traités par ipilimumab seul ou associé au GP100, et de 6,4 mois pour ceux traités par GP100 seul (HR = 0,66 ; p = 0,003 et HR = 0,68 ; p < 0,001). L'ipilimumab a aussi montré sa supériorité en comparaison à la dacarbazine seule au travers d'un essai de phase III publié en 2011 [2]. L'ipilimumab a ainsi obtenu l'AMM en France, en 2011, sous le nom de Yervoy®, en première et deuxième ligne de traitement des patients atteints de mélanome métastatique, avec comme schéma d'administration retenu : 4 perfusions à 3 semaines d'intervalle à la posologie de 3 mg/kg.

Ces résultats encourageants ont ouvert la voie au développement d'autres molé-

cules d'immunothérapie, en particulier les anticorps anti-PD-1 (*programmed death 1*). La molécule PD-1 est aussi une molécule du rétrocontrôle négatif du lymphocyte T, mais exprimée par les lymphocytes T en état d'activation chronique. PD-1 fonctionne principalement dans les tissus périphériques, où les cellules T peuvent interagir avec les ligands PD-L1 et PD-L2 qui sont exprimés par les cellules tumorales et/ou les cellules stromales. L'interaction entre PD-1 et PD-L1 aboutit à une inhibition du lymphocyte T. En bloquant cette interaction, les anticorps anti-PD-1 lèvent ainsi ce frein induisant une activité anti-tumorale. Le nivolumab, anticorps monoclonal IgG4 ciblant le PD-1, après des résultats prometteurs en essais de phase I/II, a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie au travers de deux essais récents de phase III. L'essai publié en 2015 incluait en première ligne 418 patients non mutés

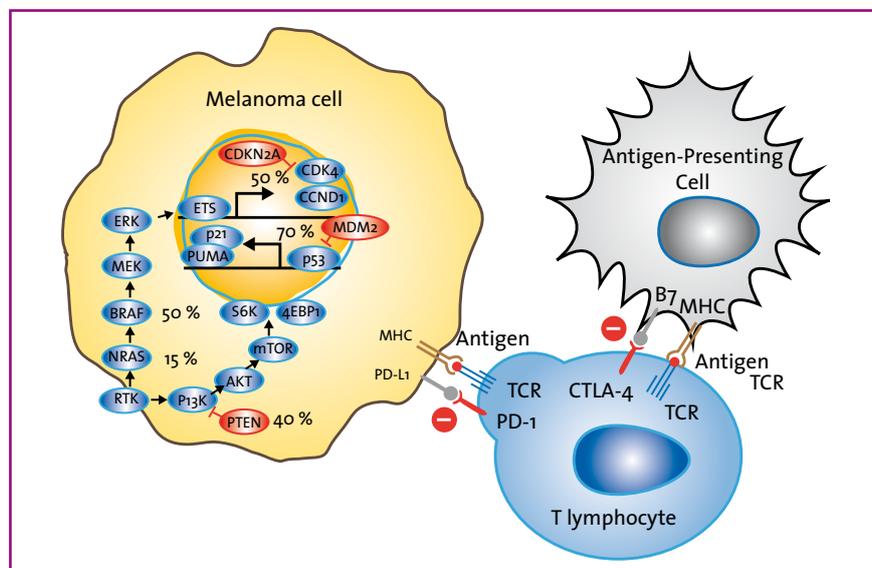


FIG. 1.

## MISES AU POINT INTERACTIVES

BRAF, randomisés en 2 groupes de traitement : nivolumab (3 mg/kg tous les 15 jours) *versus* dacarbazine (1 000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines) [3]. Le taux de survie à 1 an était de 72,9 % dans le bras nivolumab *versus* 42,1 % dans le bras de traitement par chimiothérapie classique (HR 0,42 ;  $p < 0,001$ ) ; le taux de réponse sous nivolumab était de 40 % (IC 95 % ; 33,3-47). Le profil de tolérance était en faveur du traitement par anticorps anti-PD-1, avec 11,7 % d'effets secondaires sévères de grade 3-4 *versus* 17,6 % sous dacarbazine. Ces données ont récemment été actualisées avec une médiane de survie non atteinte à 2 ans et un taux de survie à 2 ans de 59 %.

Le profil de toxicité du nivolumab est également plus favorable que pour l'ipilimumab : dans le premier essai de phase III avec l'ipilimumab, les effets secondaires immuns médiés (irAEs) de grades 3 et 4 étaient rapportés dans 10 à 15 % des cas ; 14 décès étaient rapportés comme liés au traitement de l'étude, dont 7 en rapport avec des irAEs de type colite immuno-médiée [1]. Dans l'essai de combinaison ipilimumab et dacarbazine, les irAEs étaient observés chez 38,1 % des patients dans le bras d'association, avec une toxicité essentiellement hépatique ; aucun décès n'était par ailleurs rapporté [2]. Pour le nivolumab en essai précoce, Topalian *et al.* rapportent 5 % de toxicités sévères de grade  $\geq 3$  et l'asthénie comme effet secondaire le plus fréquent tous grades confondus (32 %) [4].

Le nivolumab (Opdivo®) a obtenu l'AMM en France en 2015 dans la prise en charge du mélanome avancé en première ligne de traitement, à la posologie de 3 mg/kg tous les 15 jours, jusqu'à progression. En parallèle, un autre anticorps monoclonal humanisé IgG4 ciblant PD-1 a été développé sous différents noms : MK-3475, **lambrolizumab**, puis finalement **pembrolizumab**. Cet anti-PD-1 a fait l'objet de deux publications majeures en 2015. Ribas *et al.* ont rap-

porté un large essai de phase II incluant 540 patients avec mélanome métastatique en échec d'un traitement préalable par ipilimumab et d'un traitement par BRAF inhibiteur + MEK inhibiteur en cas de présence d'une mutation BRAF [5]. Ces patients étaient randomisés en 3 groupes : pembrolizumab à 2 mg/kg toutes les 3 semaines, 10 mg/kg toutes les 3 semaines ou chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (carboplatine, paclitaxel, dacarbazine, temozolomide). Les taux de réponse observés étaient en faveur du traitement par pembrolizumab, soit respectivement de 21 %, 25 % et 4 %. Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient respectivement de 34 %, 38 % et 16 % ( $p < 0,0001$  pour pembrolizumab *versus* chimiothérapie). L'effet secondaire sévère (grade 3-4) le plus fréquemment rapporté dans les bras pembrolizumab était la fatigue.

Le pembrolizumab a ensuite été comparé à l'ipilimumab dans un large essai de phase III incluant 834 patients avec mélanome métastatique randomisés en 3 groupes : pembrolizumab à 10 mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines *versus* ipilimumab à 3 mg/kg toutes les 3 semaines [6]. Les taux de réponse étaient significativement meilleurs dans les bras de traitement par pembrolizumab : 33,7 % toutes les 2 semaines, 32,9 % toutes les 3 semaines *versus* 11,9 % pour l'ipilimumab. Les taux de survie sans progression à 6 mois étaient respectivement de 47,3 %, 46,4 % et 26,5 % (HR 0,58 ;  $p < 0,001$  en faveur des 2 bras de traitement par pembrolizumab *versus* ipilimumab). Les taux de survie à 1 an étaient respectivement de 74,1 %, 68,4 % et 58,2 %. On ne notait pas de différence d'efficacité selon les 2 schémas d'administration du pembrolizumab toutes les 2 ou 3 semaines. Le profil de tolérance était en faveur du traitement par pembrolizumab : 13,3 % et 10,1 % d'effets secondaires de grade 3-5 pour les bras de traitement toutes les 2 ou 3 semaines *versus* 19,9 % pour l'ipilimumab. Le pembrolizumab (Keytruda®) a obtenu l'AMM en France dans le traite-

ment du mélanome métastatique depuis septembre 2015 à la posologie de 2 mg/kg toutes les 3 semaines, jusqu'à progression.

La publication de ces différents résultats explique le "*take home message*" de l'ASCO 2015 : l'ipilimumab ne peut plus être considéré comme l'immunothérapie de première ligne du mélanome à un stade avancé.

Différentes stratégies d'association ou d'administration séquentielle des diverses molécules d'immunothérapie se sont également développées, avec notamment l'association d'anti-CTLA-4 et d'anti-PD-1 permettant d'agir à 2 niveaux différents de *checkpoints* immunitaires : en amont, au niveau ganglionnaire avec l'anti-CTLA-4 ; en aval, au niveau tissulaire avec l'anti-PD-1. **L'association nivolumab-ipilimumab**, après des résultats prometteurs au travers d'essais précoces, a fait l'objet d'une publication majeure en 2015, avec un essai de phase 3 en première ligne, randomisant 945 patients en 3 groupes : ipilimumab seul (3 mg/kg toutes les 3 semaines en traitement d'induction), nivolumab seul (3 mg/kg toutes les 2 semaines) *versus* l'association des 2 molécules [7]. L'association a ainsi montré sa supériorité par rapport à l'ipilimumab seul, avec une médiane de survie sans progression de 11,5 mois pour ipilimumab + nivolumab *versus* 2,9 mois pour l'ipilimumab (HR 0,42 ; IC 99,5 % ; 0,31-0,57). La toxicité était également nettement plus importante dans le bras d'association, avec 55 % d'effets secondaires graves de grade 3-4 *versus* 27,3 % dans le bras de traitement par ipilimumab seul. Il est à noter que l'expression de PD-L1 dans la tumeur (qui ne doit pas être considérée comme un outil de *screening* pour administrer ou non un anti-PD-1) semblait impacter la survie sans progression puisque, dans le groupe de patients PD-L1 négatifs, la survie sans progression était plus longue pour ceux traités par l'association que pour ceux traités par nivolumab seul

(11,2 mois *versus* 5,3 mois). Sur la base de cet essai, l'association est actuellement disponible en ATU aux États-Unis. Elle n'est actuellement pas disponible en France.

La généralisation future de ces combinaisons de traitement ainsi que leur développement dans d'autres domaines, notamment dans la prise en charge des cancers du poumon non à petites cellules, vont faire de la gestion des toxicités et du développement de biomarqueurs fiables prédictifs de réponse et/ou de toxicité les enjeux de demain. Une approche pluridisciplinaire au sein d'équipes entraînées sera plus que jamais indispensable.

## Thérapies ciblées

### 1. Les inhibiteurs de BRAF

Environ 40 à 50 % des mélanomes sont porteurs d'une mutation du gène BRAF responsable d'une activation de la voie des MAP kinases. Deux inhibiteurs sélectifs de BRAF ont actuellement l'AMM dans le mélanome métastatique: le vémurafénib et le dabrafénib. Un troisième est en cours d'étude (LGX). Le **vémurafénib** est le premier inhibiteur de BRAF ayant montré une amélioration de la survie globale des patients suivis pour mélanome métastatique en comparaison à la chimiothérapie par dacarbazine, au travers d'un essai de phase III incluant 675 patients naïfs de traitement et porteurs de la mutation BRAF V600. La médiane de survie globale était significativement meilleure dans le bras de traitement par vémurafénib (13,6 mois *versus* 9,7 mois, HR 0,70 (IC 95 % ; 0,57-0,87) ;  $p = 0,0008$ ) ; il en était de même pour la médiane de survie sans progression, en faveur du traitement par vémurafénib (6,9 mois *versus* 1,6 mois, HR 0,38 (IC 95 % ; 0,32-0,46),  $p < 0,0001$ ) [8,9]. Les effets secondaires de grade 3-4 les plus fréquemment rapportés dans le groupe vémurafénib étaient: la survenue

de carcinomes épidermoïdes cutanés (19 %), la survenue d'un *rash* cutané (9 %) et les perturbations du bilan hépatique (11 %). De nombreux autres effets secondaires moins sévères et moins fréquents étaient observés, tels que prurit, hyperkératose, diarrhées, vomissements et céphalées. Le vémurafénib a ainsi obtenu l'AMM en France, en 2012, dans la prise en charge du mélanome métastatique porteur de la mutation BRAF V600 sous le nom de Zelboraf® par voie orale à la dose de 960 mg  $\times$  2 par jour en continu, jusqu'à progression.

Le **dabrafénib** est le second inhibiteur de BRAF à avoir été approuvé par la FDA en 2013 pour le traitement du mélanome avancé muté BRAF. Le dabrafénib, après des résultats prometteurs en essais de phase I/II, a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie au travers d'un essai de phase III (BREAK-3) publié en 2012, qui incluait 250 patients mutés BRAF randomisés en 2 groupes: dabrafénib 150 mg  $\times$  2/j par voie orale *versus* dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse. La PFS était de 5,1 mois dans le bras dabrafénib *versus* 2,7 mois dans le bras de traitement par chimiothérapie. Les taux objectifs de réponse rapportés étaient de 50 % dans le bras dabrafénib et seulement de 6 % dans le bras dacarbazine. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient les arthralgies (33 %), l'hyperkératose (27 %), la fièvre (24 %), la fatigue (22 %), les maux de tête (21 %) et les nausées (20 %). Par ailleurs, 27 % des patients avaient une toxicité de grade 3 avec, comme principal effet secondaire, les carcinomes épidermoïdes (8 %) [10, 11]. Le dabrafénib a obtenu l'AMM en France sous le nom de Tafinlar®, à la posologie de 150 mg  $\times$  2 par jour par voie orale, en continu, jusqu'à progression.

Le LGX, autre inhibiteur de BRAF non encore disponible en France hors essai clinique, induirait une inhibition nettement plus durable de la voie MAP kinase

comparativement au vémurafénib et au dabrafénib [12]. Il est actuellement en cours d'étude, avec des résultats préliminaires très encourageants [13].

### 2. La combinaison inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK

Bien que les inhibiteurs de BRAF constituent une véritable révolution thérapeutique dans le mélanome métastatique, la durée de la réponse apparaît limitée dans le temps, révélant la survenue de mécanismes multiples de résistance aujourd'hui de mieux en mieux décrits. Dans le but de réduire ou de retarder cet échappement, des études associant un anti-MEK et un anti-BRAF ont été menées. Trois grands essais de phase III ont été récemment publiés. Ils ont montré la supériorité de l'association inhibiteur de BRAF et inhibiteur de MEK *versus* inhibiteur de BRAF seul (**tableau I**). L'essai de phase III Combi-D, randomisant l'association dabrafénib + tramétinib *versus* dabrafénib seul, publié en 2014, mettait en évidence une PFS en faveur du bras d'association: 9,3 mois pour dabrafénib + tramétinib *versus* 8,8 mois pour le dabrafénib seul (HR: 0,75; IC 95 % : 0,57-0,99;  $p = 0,03$ ). Le taux de réponse global était de 67 % dans le bras d'association *versus* 51 % dans le bras monothérapie [14]. Les données actualisées ont récemment été publiées avec une médiane de survie globale de 25,1 mois dans le bras d'association *versus* 18,7 mois dans le groupe dabrafénib seul. Le taux de survie globale était de 74 % à 1 an et de 51 % à 2 ans dans le groupe dabrafénib + tramétinib *versus* 68 % et 42 %, respectivement dans le groupe dabrafénib seul [15]. L'association d'un inhibiteur de MEK à un inhibiteur de BRAF permet également de réduire de façon significative la survenue de carcinomes épidermoïdes cutanés: 7 % *versus* 19 % pour le groupe traité par BRAF inhibiteur seul; en revanche, l'association est beaucoup plus pourvoyeuse de fièvre (71 %) que le dabrafénib seul (26 %) (**tableau II**).

## MISES AU POINT INTERACTIVES

Un second essai de phase III, COMBI-V, a comparé deux groupes de patients, l'un traité par dabrafénib et tramétinib, l'autre traité par vémurafénib seul. Cet essai confirme aussi la supériorité de l'association anti-BRAF + anti-MEK par rapport à l'anti-BRAF seul, avec une médiane de survie globale de 26 mois, un taux de survie globale de 73 % à 1 an et de 51 % à 2 ans. Concernant le profil de toxicité, la survenue de carcinomes épidermoïdes était significativement plus faible dans le bras BRAFi + MEKi *versus* le bras de traitement par BRAFi seul (2 % *versus* 9 %), alors que la fièvre

était plus fréquemment rapportée dans le bras d'association (51 % *versus* 28 %) (**tableau I**) [16].

Les résultats récemment actualisés d'un autre essai de phase III, CoBRIM, ont également montré des taux de réponse supérieurs obtenus avec l'association cobimétinib + vémurafénib par rapport à vémurafénib seul. Le taux de réponse global était de 68 % dans le groupe recevant l'association *versus* 45 % dans le groupe vémurafénib seul. La médiane de survie globale était de 22,3 mois dans le bras association *versus* 17,4 mois pour la

monothérapie. Le taux de survie globale était de 75 % à 1 an et de 48 % à 2 ans [17,18].

Actuellement, en France, le vémurafénib et le dabrafénib sont disponibles en AMM (posologies et mode d'administration précisés ci-dessus); le cobimétinib est disponible en ATU à la posologie de 60 mg par jour *per os* en une prise, 21 jours sur 28; le tramétinib s'administre également *per os* à la posologie de 2 mg par jour en une prise orale, dans le cadre actuel d'un essai de phase IIIB.

L'arsenal thérapeutique s'est donc considérablement développé ces dernières années pour le traitement du mélanome à un stade avancé. De véritables stratégies de traitement doivent être élaborées en utilisant les différentes molécules en séquentiel ou en association, sur la base de données d'évaluation cliniques (cinétique tumorale notamment) mais aussi biologiques et moléculaires, prenant en compte le génotypage ainsi que tout le micro-environnement tumoral.

Bras de traitement	CoBRIM Association cobi+vémurafénib <i>versus</i> vémurafénib		Combi-D Association Dabra+tramétinib <i>versus</i> dabrafénib		Combi-V Association dabrafénib+tramétinib <i>versus</i> vémurafénib	
	V	VC	D	DT	V	DT
Médiane de survie globale (mois)	17,4	22,3	18,7	25,1	18,0	25,6
Survie à 1 an	64 %	75 %	68 %	74 %	64 %	73 %
Survie à 2 ans	38 %	48 %	42 %	51 %	38 %	51 %

**TABEAU I :** Résultats des 3 essais de phase III récents d'association inhibiteur de BRAF + inhibiteur de MEK.

Effets indésirables	Association dabra + tramé Tous grades/ grade 3-4 (%)	Association vému + cobi Tous grades/ grade 3-4 (%)
Fièvre	57/6	26/2
Fatigue	37/2	32/4
Diarrhée	25/1	46/6
Arthralgies	24/<1	32/2
Rash cutané	23/0	39/6
Dermatose acnéiforme	8/0	-
Hyperkératose	3/0	10/0
Photosensibilité	-	28/2
Syndrome mains-pieds	5/0	-
Carcinomes cutanés	2/2	-/3
Diminution du FEVG	4/1	8/1
Allongement de QT	-	3/<1
Décollement séreux rétinien	<1/0	6/2
Transaminites	11/3	23/11
Élévation de CPK	11/<1	31/11

**TABEAU II :** Tableau résumant les principales toxicités de la combinaison BRAFi + MEKi.

## Bibliographie

- HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2010;363: 711-723.
- ROBERT C, THOMAS L *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2517-2526.
- ROBERT C, LONG GV, BRADY B *et al.* Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*, 2015;372:320-330.
- TOPALIAN S, HODI FS, BRAHMER JR *et al.* Safety, activity and immune correlates of anti PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*, 2012;366:2443-2454.
- RIBAS A, PUZANOV I, DUMMER R *et al.* Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:908-918.
- ROBERT C, SCHACHTER J, LONG GV *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2015;372: 2521-32.

7. LARKIN J, CHIARONI-SILENI V, GONZALEZ R *et al.* Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*, 2015;373:23-34.
8. MCARTHUR GA, CHAPMAN PB, ROBERT C *et al.* Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*, 2014;15:323-332.
9. CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C *et al.* Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAF(V600E)-mutated melanoma. *J Clin Oncol*, 2012;30:
10. ASCIERTO PA, MINOR D, RIBAS A *et al.* Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2013;31:3205-3211.
11. HAUSCHILD A, GROB JJ, DEMIDOV LV *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2012;380:358-365.
12. LEMECH C, INFANTE J, ARKENAU HT. Combination molecularly targeted drug therapy in metastatic melanoma: progress to date. *Drugs*, 2013;73:767-777.
13. Novartis Pharmaceuticals. Study comparing combination of LGX818 plus MEK162 and LGX818 monotherapy versus vemurafenib in BRAF mutant melanoma (COLUMBUS). Clinical Trials gov NCT01909453, 2015.
14. LONG GV, STROYAKOVSKIY D, GOGAS H *et al.* Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1877-1888.
15. LONG GV, STROYAKOVSKIY, GOGAS H *et al.* Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*, 2015; 386: 444-51.
16. ROBERT C, KARASZEWSKA B, SCHACHTER J *et al.* Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*, 2015;372:30-39.
17. LARKIN J, ASCIERTO PA, DRÉNO B *et al.* Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2014;371:1867-1876.
18. ASCIERTO PA, MCARTHUR GA, DRÉNO B *et al.* CoBRIM: a phase 3, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib + cobimetinib in previously untreated BRAFV600 mutation-positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. 2014

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

## De nouveaux résultats pour l'aprémilast

Les résultats de l'étude en cours LIBERATE évaluant Otezla (aprémilast), un inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 4 (PDE4) par voie orale, chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère, ont été présentés au 24<sup>e</sup> congrès de l'EADV en octobre dernier.

Cet essai a évalué, contre placebo, le profil de tolérance et l'efficacité clinique d'Otezla 30 mg *per os* deux fois par jour, ou de l'étanercept 50 mg par voie sous-cutanée une fois par semaine, à la semaine 16, chez 250 patients n'ayant jamais reçu de traitement biologique. Il a également examiné le profil de tolérance d'un passage de l'étanercept à Otezla après la semaine 16, dans une phase de prolongation en ouvert.

Les résultats présentés à l'EADV montrent que 51 % (42/83) des patients randomisés et traités par Otezla à l'inclusion et 55 % des patients initialement traités par l'étanercept puis par Otezla à la semaine 16 (46/83) ont obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 52. Otezla a également amélioré le prurit, qui est l'un des symptômes les plus fréquents et les plus pénibles du psoriasis, mesuré au moyen d'une échelle visuelle analogique. Les améliorations du prurit étaient visibles dès la semaine 2 chez les patients sous Otezla. Ces bénéfices sur le prurit se sont maintenus de la semaine 16 à la semaine 52 chez les patients qui avaient reçu Otezla depuis la visite initiale, ainsi que chez les patients qui sont passés de l'étanercept à Otezla à la semaine 16.

Le traitement par Otezla 30 mg deux fois par jour a également amélioré de manière significative la qualité de vie, mesurée par le score DLQI à la semaine 16 par rapport au placebo. Ces résultats se sont maintenus de la semaine 16 à la semaine 52 chez les patients qui avaient reçu Otezla depuis la visite initiale, ainsi que chez ceux qui sont passés de l'étanercept à Otezla à la semaine 16.

Sur le plan de la tolérance, aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Celgene.

## QUESTIONS FLASH

### Mosaïcisme pigmentaire

H. AUBERT

Service de Dermatologie, Hôpital Dieu, NANTES.

#### Généralités

Une anomalie pigmentaire à type d'hypo- ou d'hyperpigmentation est la conséquence du mauvais déroulement d'une étape du processus de la pigmentation. Ce processus commence lors de l'embryogenèse, avec la migration des mélanoblastes depuis la crête neurale vers les couches basales de l'épiderme, selon un trajet dorso-ventral où ils se différencient en mélanocytes matures. Il se poursuit avec la production de mélanosomes qui sont ensuite transférés aux kératinocytes et la disposition en ombrelle au dessus du noyau [1]. Plus de 150 gènes sont impliqués dans la pigmentation de la peau.

Ces anomalies peuvent être généralisées, mais sont le plus souvent localisées selon des dispositions bien particulières. La coexistence de zones de peau normale et de peau hypo- ou hyperpigmentée a été expliquée par Happle qui, le premier, a suggéré que ces anomalies localisées étaient dues à une mosaïque cutanée faisant coexister deux populations cellulaires chez un même individu [2].

Le mosaïcisme est défini par la présence de deux lignées cellulaires distinctes, génétiquement issues du même zygote et résultant d'une mutation post-zygotique. Un risque de transmission à la descendance existe si les cellules germinales sont atteintes. Le moment de survenue de la mutation détermine le type de tissus atteints et le nombre de cellules touchées. De manière un peu schématique, plus la mutation survient tôt, plus il y a de tissus atteints.

Trois mécanismes de mosaïque peuvent être différenciés :

- mosaïcisme génétique : l'anomalie est une mutation sur un gène directement impliqué dans la pigmentation ;
- mosaïcisme fonctionnel : l'anomalie est une mutation d'un gène ou d'une séquence d'ADN qui régule l'expression de gènes directement impliqués dans la pigmentation ;
- mosaïcisme chromosomique : l'anomalie est un nombre ou une structure de chromosomes anormaux.

Différents patrons sont observés [3, 4] : les lignes de Blaschko ne suivent aucun trajet nerveux, vasculaire ou lymphatique. Elles définissent le trajet migratoire des cellules progénitrices cutanées proliférant en direction antérolatérale à partir de la crête neurale :

- type 1 : suivant les lignes de Blaschko (ou blaschko-linéaire). Les lignes de Blaschko correspondent au trajet migratoire des cellules progénitrices cutanées. On distingue deux sous-types : 1a (lignes plus fines) et 1b (lignes plus épaisses). Il s'agit du patron pigmentaire le plus fréquent ;
- type 2 : en damier ;
- type 3 : phylloïde ;
- type 4 : en nappe ;
- type 5 : latéralisé.

#### Hyperpigmentation

##### 1. Troubles pigmentaires segmentaires de Metzker

Le terme de "troubles pigmentaires segmentaires" a été introduit en 1983 par Metzker pour définir des macules hyper- ou hypopigmentées, avec une nette délimitation par rapport à la ligne médiane, localisée à un "dermatome" [5]. Ces lésions touchent le plus souvent le tronc. Une seconde série, mise en évidence par Hogeling et Frieden [6], en 2010, semble confirmer que le risque d'association de ces troubles pigmentaires segmentaires à une anomalie extra-cutanée est consi-

déré comme faible, voire nul. Il s'agit probablement d'un mosaïcisme pigmentaire, avec une disposition segmentaire en damier.

##### 2. Le syndrome de McCune-Albright

Le diagnostic différentiel des troubles segmentaires pigmentaires se pose notamment avec les troubles pigmentaires du syndrome de McCune-Albright, au cours duquel on observe des anomalies pigmentaires blaschko-linéaires classiquement plus foncées, avec une limitation en "côte du Maine". Le syndrome de McCune-Albright est lié à une mutation post-zygotique du gène *GNAS1*. Il associe des taches café au lait, une dysplasie fibreuse osseuse et des manifestations endocriniennes secondaires à une hyperactivité endocrine (risque de puberté précoce).

##### 3. Hypermélanose nævoïde linéaire et circonvoûtée (HNLC)

L'HNLC est caractérisée par une hyperpigmentation maculeuse suivant les lignes de Blaschko. Histologiquement, on retrouve une hypermélanose épidermique. Le mécanisme de ce mosaïcisme pigmentaire reste mal connu, mais est probablement lié à des anomalies chromosomiques. En effet, des anomalies sur les chromosomes 7, 14, 18 et X ont pu être mises en évidences [7]. Cliniquement, les lésions maculeuses ont une disposition linéaire, segmentaire ou convoûtée. Dans certains cas s'y associent des lésions hypopigmentées blaschko-linéaires. L'HNLC peut être associée à des anomalies extra-cutanées : neurologiques (retard du développement, épilepsie, hydrocéphalie), musculo-squelettiques et cardiaques [8].

##### 4. Neurofibromatose segmentaire (NF 5)

Lorsque plusieurs taches café au lait sont localisées uniquement sur une partie du corps, associées ou non à des

éphélides, il faut évoquer le diagnostic de neurofibromatose segmentaire liée à une mutation localisée du gène *NF1* [9]. L'association aux autres manifestations de la *NF1* est possible et il faut notamment rechercher des troubles de l'apprentissage.

## 5. Nævus congénital

Il est maintenant établi que les *nævi* congénitaux sont vraisemblablement liés à une mutation en mosaïque des gènes de la voie RAS. Une mutation de *NRAS* en mosaïque a notamment été identifiée au cours de la mélanose neurocutanée [10]. Des mutations de *BRAF* et *TP53* ont également été mises en évidence dans des *nævi* congénitaux. De même, une mutation de *HRAS* a été identifiée au sein de *nævi spili* [11].

## 6. Conduite à tenir devant une hyperpigmentation

S'il s'agit de plusieurs taches café au lait de répartition segmentaire, il faut évoquer une *NF1*, demander un examen ophtalmologique et réaliser un suivi clinique. S'il s'agit d'un *nævus* congénital géant, la conduite à tenir rejoint celle des *nævi* congénitaux, que nous ne détaillerons pas ici. Il faut systématiquement rechercher des arguments pour une *incontinentia pigmenti* à l'interrogatoire. Pour les désordres pigmentaires segmentaires, le bilan et le suivi à réaliser dépendent pour beaucoup de l'étendue des lésions. En cas de désordres pigmentaires segmentaires localisés, s'il s'agit d'un nouveau-né ou d'un nourrisson, il peut être recommandé de réaliser un suivi pédiatrique (examen neurologique) et de surveiller la croissance (McCune-Albright). En revanche, si l'enfant est déjà grand, il n'est pas forcément nécessaire de réaliser un suivi particulier si l'examen est normal et s'il n'y a pas de soucis scolaires. Devant des lésions étendues, il faut surtout demander la réalisation d'un examen neurologique spécialisé et, selon l'orientation, un examen cardiologique.

## Hypopigmentation

Devant une hypopigmentation, il faut éliminer une hypopigmentation acquise post-inflammatoire ou un vitiligo.

### 1. Hypomélanose de Ito

Le **mosaïcisme pigmentaire** à type de hypomélanose de Ito (HI) est caractérisé, sur le plan phénotypique cutané, par des alternances de bandes hypo- et normopigmentées suivant les lignes de Blaschko. D'autres répartitions (en damier, en drapeau, phylloïde...) sont également possibles, mais plus rares. Parfois, il est difficile de savoir quelle est la couleur normale de la peau et de déterminer s'il s'agit d'une hyper- ou d'une hypopigmentation. Des anomalies cytogénétiques ont été rapportées au cours de l'hypomélanose de Ito. Ces anomalies cutanées peuvent être isolées ou associées (surtout lorsqu'elles sont étendues) à des manifestations neurologiques, qui sont les plus fréquentes (épilepsie, retard psychomoteur, microcéphalie, autisme...), mais aussi oculaires (*ptosis*, symlépharon, strabisme, *nystagmus*...), dentaires et squelettiques [12].

### 2. Mosaïcisme pigmentaire de "type Ito"

Il arrive fréquemment que les anomalies à type d'hypopigmentation soient localisées, rejoignant en cela les désordres pigmentaires segmentaires de Metzker. Dans ces cas, les lésions cutanées sont le plus souvent isolées et non associées à des anomalies neurologiques.

## Bibliographie

- PASSERON T, MANTOUX F, ORTONNE JP. Genetic disorders of pigmentation. *Clin Dermatol*, 2005;23:56-67.
- HAPPLE R. Lethal genes surviving by mosaicism: a possible explanation for sporadic birth defects involving the skin. *J Am Acad Dermatol*, 1987;16:899-906.
- HAPPLE R. Mosaicism in human skin. Understanding the patterns and mechanisms. *Arch Dermatol*, 1993;129:1460-1470.
- MOLHO-PESSACH V, SCHAFFER JV. Blaschko lines and other patterns of cutaneous mosaicism. *Clin Dermatol*, 2011;29:205-225.
- METZKER A, MORAG C, WEITZ R. Segmental pigmentation disorder. *Acta Derm Venereol*, 1983;63:167-169.
- HOGELING M, FRIEDEN IJ. Segmental pigmentation disorder. *Br J Dermatol*, 2010;162:1337-1341.
- MEHTA V, VASANTH V, BALACHANDRAN C *et al*. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Int J Dermatol*, 2011;50:491-492.
- DI LERNIA V. Linear and whorled hypermelanosis. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:205-210.
- MAERTENS O, DE SCHEPPER S, VANDESOMPELE J *et al*. Molecular dissection of isolated disease features in mosaic neurofibromatosis type 1. *Am J Hum Genet*, 2007;81:243-251.
- KINSLER VA, THOMAS AC, ISHIDA M *et al*. Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of *NRAS*. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2229-2236.
- SARIN KY, MCNIFF JM, KWOK S *et al*. Activating *HRAS* mutation in nevus spilus. *J Invest Dermatol*, 2014;134:1766-1768.
- RUIZ-MALDONADO R, TOUSSAINT S, TAMAYO L *et al*. Hypomelanosis of Ito: diagnostic criteria and report of 41 cases. *Pediatr Dermatol*, 1992;9:1-10.

## Hamartomes épidermiques et syndromes associés

H. AUBERT

Service de Dermatologie, Hôpital Dieu, NANTES.

Un hamartome épidermique correspond à une hyperplasie des constituants habituels de l'épiderme, sans composante mélanocytaire. On distingue :

- les hamartomes mixtes avec une composante annexielle (dits "organoid" dans la littérature anglo-saxonne), comme l'hamartome sébacé ou verruco-sébacé, l'hamartome comédonien, l'hamartome sudoral, le *nævus* de Becker ;
- les hamartomes épidermiques, avec une hyperplasie épidermique à l'histologie : hamartome verruqueux, hamartome verruqueux épidermolytique,

# QUESTIONS FLASH

Hamartome	Mutation
Verruqueux	<i>HRAS, KRAS, NRAS, FGFR3, P</i>
Verruqueux épidermolytique	Kératine 1 et 10
Sébacé	<i>HRAS, KRAS</i>
Comédonien	<i>FGFR2</i>

**TABLEAU I :** Mutations identifiées dans les hamartomes épidermiques.

hamartome épidermique verruqueux inflammatoire et linéaire (HEVIL).

Ces hamartomes sont congénitaux ou apparaissent tôt dans l'enfance. Ils sont souvent de disposition blaszko-linéaire, mais pas toujours. Des mutations en mosaïque ont été identifiées dans certains hamartomes épidermiques [1, 2] (**tableau I**).

Une anomalie génétique en mosaïque correspond à une mutation post-zygotique aboutissant, dans un même organisme, à deux populations cellulaires génétiquement différentes. La plupart de ces anomalies génétiques concernent la voie RAS, qui régule la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire.

### 1. Hamartome verruqueux épidermolytique

Devant un hamartome verruqueux, il convient de réaliser une biopsie cutanée pour examen histologique et recherche d'une acantholyse. Il s'agit d'une forme localisée d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse. En effet, une mutation des kératines 1 et 10 a été retrouvée au sein de ces hamartomes [3].

La transmission à la descendance est possible s'il y a une atteinte gonadique. Un conseil génétique est recommandé.

### 2. Le syndrome du *nævus* épidermique englobe plusieurs entités

Il y a une quarantaine d'années, Solomon rapportait un syndrome associant un

hamartome épidermique et des anomalies extra-cutanées, et décrivait le syndrome du *nævus* épidermique ou syndrome de Solomon. On sait aujourd'hui qu'il n'existe pas un, mais des syndromes du *nævus* épidermique. Ces syndromes diffèrent par le type d'hamartome et par le mécanisme génétique en cause [4]. Ils sont plus ou moins bien décrits, ou compris, sur le plan moléculaire et nous en rapportons ici les principaux :

- le syndrome de Schimmelpenning-Feuerstein-Mims (SFM), qui associe un hamartome sébacé étendu, localisé le plus souvent au visage, à des anomalies

extra-cutanées : squelettiques (dysplasies fibreuses, hypoplasies, rachitisme vitamine D), neurologiques (épilepsie, retard mental), ophtalmologiques ;  
 – la phacomatose pigmento-kératosique (PPK), qui associe un *nævus spilus* et un hamartome sébacé à des anomalies neurologiques et musculo-squelettiques [5] ;

- le syndrome de Protée, qui associe des *nævi* épidermiques, une héli-hypertrophie corporelle segmentaire, une macrodactylie et des hamartomes conjonctifs (épaississements cérébriformes des paumes et des plantes particulièrement évocateurs) [5] ;

- le syndrome CLOVE ;

- le syndrome CHILD, lié au chromosome X (léthal pour les embryons XY), qui associe un *nævus* épidermique inflammatoire à des anomalies hypoplasiques viscérales et squelettiques homolatérales ;

- le syndrome du *nævus comedonius*.

Syndrome	Hamartome	Gène	Atteinte associée
Schimmelpenning	Sébacé	<i>HRAS, KRAS, NRAS</i>	Squelettique, neurologique, ophtalmologique
Phacomatose pigmento-kératosique	Sébacé et <i>nævus spilus</i>	<i>HRAS</i>	Neurologique, osseuse
Syndrome du <i>nævus</i> comedonien	Comédonien		Cataracte, syndactylie, scoliose, RM
<i>Angora hair nevus</i> syndrome	<i>Angora hair nevus</i>		Épilepsie, RM, cataracte, colobome
Syndrome du <i>nævus</i> de Becker	Becker		Hypoplasie thoracique homolatérale
Protée	Verruqueux, cérébriforme	<i>PTEN, AKT1</i>	Hypertrophie tissulaire, osseuse, tumeurs B et M
Type 2 <i>segmental cowden disease</i>	Verruqueux	<i>PTEN</i> (mutation germinale avec perte d'hétérozygotie)	Glomérulosclérose
<i>FGFR3 epidermal nevus syndrome</i>	Verruqueux, doux et velouté (AN, RAVEN ?)	<i>FGFR3</i>	Épilepsie, RM, atrophie corticale
CLOVE	Verruqueux	<i>PIK3CA</i>	Vasculaires, osseuses
CHILD	Verruqueux inflammatoire	<i>NSDHL</i>	<i>Congenital hemidysplasia with ichthyosiform nevus and limb defect</i> Atteinte neurologique

**TABLEAU II :** Principales anomalies génétiques identifiées dans les différents syndromes.

Les anomalies génétiques de ces syndromes correspondent à des anomalies génétiques en mosaïque, touchant la voie RAS, c'est pourquoi certains auteurs parlent de RASopathies en mosaïque [2] (**tableau II**).

## En pratique

### 1. Traitement de l'hamartome

Le traitement sera guidé par :

- la demande du patient (retentissement psychologique) ;
- le type de lésion (taille, localisation, histologie, récidive et séquelles) ;
- les possibilités thérapeutiques ;
- le risque de dégénérescence.

Pour les hamartomes sébacés, une exérèse est recommandée, mais cette discussion est médico-chirurgicale et à mettre en balance avec la rançon cicatricielle liée à la localisation.

- pour les hamartomes verruqueux : traitements kératolytiques, laser ablatifs ;
- pour les HEVIL : dermocorticoïdes forts ;
- pour les hamartomes comédiens : exérèse, rétinoides locaux.

### 2. Bilan

Un bilan sera réalisé devant un hamartome épidermique si la lésion est étendue ou en cas d'anomalie à l'examen clinique (examen neurologique et imagerie cérébrale, examen ophtalmologique, radiographies osseuses).

### 3. Surveillance

Une surveillance de l'hamartome sébacé est recommandée s'il n'y a pas eu d'exérèse (survenue de tumeurs bénignes telles que trichoblastome, syringocystadénome papillifère, tumeurs annexielles ; de rares tumeurs malignes sont décrites).

Par ailleurs, la voie RAS est importante dans la tumorigenèse et le risque

de survenue de tumeur au cours des RASopathies est possible. Dans les RASopathies germinales, l'occurrence des cancers est variable (Noonan, 4 % ; Costello, 10 % ; syndrome cardio-facio-cutané, 4 %). Au cours des anomalies en mosaïque, ce risque est théorique et dépend du type de mutation, du caractère activateur, du type de tissu atteint et de l'importance du mosaïcisme [2].

### Bibliographie

1. HAFNER C, TOLL A, GANTNER S *et al.* Keratinocytic epidermal nevi are associated with mosaic RAS mutations. *J Med Genet*, 2012;49:249-253.
2. HAFNER C, GROESSER L. Mosaic RASopathies. *Cell Cycle*, 2013;12:43-50.
3. TSUBOTA A, AKIYAMA M, SAKAI K *et al.* Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol*, 2007; 127:1371-1374.
4. HAPPLE R. The group of epidermal nevus syndromes Part I. Well defined phenotypes. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:1-22; quiz 23-24.
5. BIESECKER L. The challenges of Proteus syndrome: diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*, 2006;14:1151-1157.

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

## Troubles pigmentaires de l'ongle

R. BARAN

Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.

**L**es troubles pigmentaires de l'ongle peuvent être occasionnés par :

- des modifications de la face dorsale de la tablette ;
- de sa face profonde ;
- de la texture même de l'ongle et/ou des tissus sous-unguéaux.

**>>> Modifications de la face dorsale de la tablette.** L'origine exogène est facile à démontrer par le grattage à la curette de la face dorsale de la lame unguéale, ainsi que par la présence d'un arc de cercle pigmentaire à son bord proximal correspondant à la forme du repli sus-unguéal : henné, vernis, hydroquinone (utilisée dans les crèmes dépigmentantes), formol (durcisseur unguéal), rarement pseudo-chromhidrose teignant les ongles en rose (*Serratia marcescens*, bactérie chromogène qui produit un pigment rouge, la prodigiosine).

**>>> Modifications de la face profonde de l'ongle.** En présence d'une onycholyse, la face ventrale de la tablette peut être pigmentée. L'exemple le plus fréquent est la coloration verte à pyocyanique.

**>>> Modifications de la texture de l'ongle et/ou des tissus sous-unguéaux.** Une coloration s'observe également lorsqu'il existe dans l'ongle du pigment produit par les mélanocytes de la matrice au cours de sa formation. Il en résulte une mélanonychie longitudinale (ML) parcourant toute la tablette. On peut rencontrer une pigmentation simple par activation des mélanocytes, un *nævus* mélanique, un mélanome, voire une métastase de mélanome. L'incorporation de métaux lourds, de certains médicaments ou de substances toxiques dans la tablette, par l'intermédiaire de la matrice, est susceptible d'altérer la couleur de l'ongle, ne serait-ce que par transparence (arsenicisme, argyrie, antipaludéens de synthèse). Parmi les maladies génétiques autosomiques récessives, citons l'ochronose et la maladie de Wilson.

Les leuconychies se divisent en formes vraies ou apparentes et pseudo-leuconychiques (verniss à ongles, onychomycoses superficielles). Les formes apparentes, consécutives à la modification du lit, se traduisent par un aspect équisegmenté (hyperazotémie), des bandes de Muehrcke séparées entre elles par une coloration normale (hypoalbuminémie,

## QUESTIONS FLASH

cytotoxiques), et des ongles blancs cirrhotiques avec limite distale rougeâtre.

### Nævus et mélanomes unguéaux

R. BARAN

Centre de diagnostic et traitement des maladies des ongles, CANNES.

**I**l faut insister sur l'extrême rareté du mélanome unguéal chez l'enfant (< 10 cas certains dans la littérature). La majorité des autres cas publiés est discutable, ceux-ci n'étant fondés que sur ces 2 critères : l'atypie cellulaire et le désordre architectural. Cette rareté du mélanome explique la politique attentive, que nous préconisons, même en présence d'un signe de Hutchinson ou d'un micro-signe de Hutchinson (cuticulaire). Il existerait dans certains cas un indicateur de régression éventuelle marqué par la présence de globules en dermoscopie.

Atypie cellulaire et désordre architectural sont parfois insuffisants pour différencier histologiquement un mélanome d'une hyperplasie mélanocytaire bénigne de l'enfant, chez lequel existe la possibilité d'une régression. Toutefois, celle-ci est-elle vraiment totale ? Pas toujours. En outre, il existe quelques rares observations où l'évolution d'une ML de l'enfant s'est traduite par un mélanome à l'âge adulte. Mais surtout, la régression d'une mélanonychie, avec ou sans signe de Hutchinson, est de mauvais pronostic chez l'adulte. Elle doit faire rechercher, de parti pris, des métastases ganglionnaires régionales.

**>>> Conduite à tenir :** s'assurer de la présence de mélanine ; considérer le nombre d'ongles atteints ; adultes ou enfants ?  
– abécédaire du mélanome unguéal : ses critères, utiles pour les mélanomes pigmentés, ne le sont toutefois pas pour les

variétés achromiques, et leur valeur chez l'enfant est fortement discutée ;

- la dermoscopie est incontournable. Celle du bord distal est particulièrement utile car elle précise la hauteur de la pigmentation mélanique sur la tablette (plus commodément que l'argentation au Fontana-Masson que nous avons préconisée primitivement) : elle indique le site anatomique d'origine de la bande et permet d'avertir le patient d'un risque dystrophique résiduel lorsqu'elle est proximale ;
- la biopsie excisionnelle est indispensable avec une dermoscopie per-opératoire. L'utilisation d'immuno-marquages fournit un argument diagnostique supplémentaire, mais ne tranche pas définitivement entre aspect bénin et malin ;
- la microscopie confocale ;
- les techniques moléculaires ;
- toutefois, même pour les mélanomes *in situ*, la présence de cellules mélanocytaires pathologiques, aberrantes, en peau saine, au-delà des marges histologiques de la tumeur impose une exérèse large (marges de 5-10 mm), avec éventuel déshabillage dorsal de la phalange sur 1 mm d'épaisseur.

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

### Mélasma : prise en charge thérapeutique en 2015

T. PASSERON

Service de Dermatologie & Inserm U1065, équipe 12, C3M, CHU, NICE.

**L**e mélasma est une hyperpigmentation acquise du visage d'évolution chronique. Des études épidémiologiques ont montré que la durée moyenne d'évolution allait de 10 à 20 ans [1]. Ces

même études ont montré que l'impact de l'arrêt des œstrogénostatifs était faible, notamment pour les phototypes III, IV et V et en cas d'antécédent familial de mélasma. Ainsi, l'arrêt d'une contraception œstrogénostative ne devra pas être systématique mais discutée au cas par cas, notamment si cette dernière a été introduite peu de temps avant le début du mélasma.

Le caractère chronique impose un traitement d'attaque, mais aussi un traitement d'entretien :

- le traitement d'attaque devra être réalisé au mieux à l'automne. La référence reste le trio de Kligman, que les patients appliqueront au départ 1 j/2, voire 1 j/3, afin de limiter les phénomènes irritatifs sources d'arrêts prématurés [2]. En fonction de la tolérance, les applications seront ensuite rapprochées pour devenir quotidiennes, et ce pour une durée maximale de 4 mois (**fig. 1**) ;
- un traitement d'entretien sera ensuite systématiquement proposé et reposera sur un dépigmentant cosmétique que les patients devront appliquer tout le reste de l'année. Si besoin, le traitement par le trio de Kligman pourra être répété chaque année.

Une photoprotection très rigoureuse est indispensable. Les personnes devront être éduquées sur la quantité de crème à utiliser (une cuillère à café pour un visage) et l'importance de répéter les applications au cours de la journée. Une forte protection contre les UVB, mais aussi contre les UVA, est nécessaire. L'effet propigmentant des longueurs d'ondes courtes de la lumière visible vient d'être démontré et une couverture contre cette partie de la lumière visible, en plus d'une bonne protection contre les UVB et les UVA, a permis de diminuer significativement les récurrences estivales de mélasma, comparativement à un écran offrant exactement la même protection contre les UVB et les UVA mais n'en offrant pas contre la lumière visible [3,4].

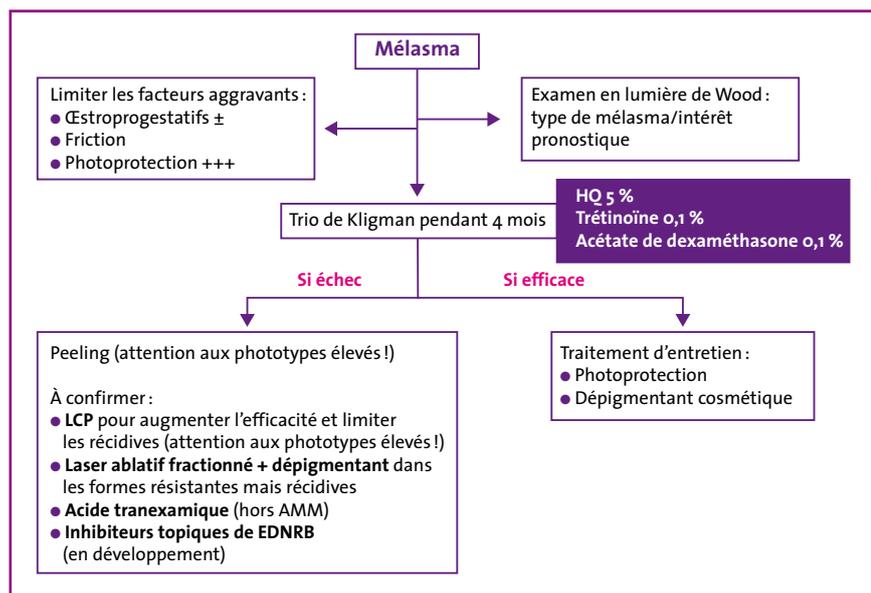


FIG. 1 : Organigramme de prise en charge du mélasma.

En cas d'échec du trio de Kligman, des peelings dépigmentants pourront être proposés, mais ils seront à faire en période hivernale et seront proposés avec prudence, notamment chez les personnes à phototype élevé. Les lasers pigmentaires (y compris ceux dits à faibles fluences) ne devront pas être proposés, en raison des récides constantes et des aggravations possibles.

Le rôle de la vascularisation dans la pigmentation en général, et le mélasma en particulier, est aujourd'hui démontré. Le traitement par laser à colorant pulsé de cette composante vasculaire, en association avec le trio pour cibler la partie pigmentaire, a montré sa supériorité *versus* le trio seul. Malheureusement, cette approche ne doit pas être proposée aux phototypes IV et supérieur en raison du risque d'hyperpigmentation post-inflammatoire observé. Des études asiatiques ont souligné l'intérêt potentiel de l'acide tranexamique par voie orale. L'idée est également de cibler la composante vasculaire du mélasma. Les résultats semblent prometteurs, mais nécessitent d'être confirmés. Par ailleurs, cette approche n'est pas dénuée de risque.

La mise en évidence de la voie responsable de la pigmentation induite par les cellules endothéliales (activation du récepteur B de l'endothéline) ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques qui déboucheront, je l'espère, vers des approches mieux ciblées et plus efficaces dans un proche avenir [5].

### Bibliographie

- ORTONNE JP, ARELLANO I, BERNEBURG M *et al.* A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;23:1254-1262.
- TAYLOR SC, TOROK H, JONES T *et al.* Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis*, 2003;72:67-72.
- BOUKARI F, JOURDAN E, FONTAS E *et al.* Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:189-190.e1.
- DUTEIL L, CARDOT-LECCIA N, QUEILLE-ROUSSEL C. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014;27:822-826.

- REGAZZETTI C, DE DONATIS GM, GHORBEL HH *et al.* Endothelial Cells Promote Pigmentation Through Endothelin Receptor B Activation. *J Invest Dermatol*, 2015;135: 3096-3104.

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

## La télémédecine dans le dépistage du mélanome : une évolution nécessaire ?

F. GUIBAL

Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

À la lecture du titre de cet article, beaucoup de lecteurs se poseront plutôt la question suivante : "Mais pourquoi la télédermatologie n'est-elle pas déjà utilisée pour améliorer le dépistage du mélanome cutané (MC) ?" Sachant qu'il est clairement démontré que l'expertise des dermatologues est irremplaçable pour identifier un mélanome – ou, pour citer Bergson, que "l'œil ne voit que ce que l'esprit est préparé à comprendre" –, cette interrogation semble plus que légitime.

Mais intéressons-nous d'abord à l'état de la situation :

- l'incidence du MC a doublé au cours des 20 dernières années ;
- le nombre de consultations pour dépistage est en augmentation régulière, conséquence d'une meilleure information des patients et de leur vieillissement ;
- 3 400 dermatologues sont actuellement en exercice en France, mais ils ne seront plus que 1 500 en 2020 ;
- 80 % des MC sont initialement vus par le médecin traitant, lequel ne fait le diagnostic que dans 40 % des cas ;
- les non-dermatologues posent un diagnostic erroné, par excès ou par défaut,

## QUESTIONS FLASH

dans plus de 2/3 des cas, que ce soit en ville ou à l'hôpital.

Tout cela entraîne diverses conséquences. Ainsi, les dermatologues et les services hospitaliers de dermatologie sont "asphyxiés" par les consultations pour des lésions pigmentées bénignes. Par ailleurs, les patients présentant un MC sont vus avec retard en raison de l'allongement des délais de rendez-vous, ce qui entraîne une aggravation du pronostic de leur MC. Cette situation tend à empirer, alors qu'en ce qui concerne les lésions pigmentées, la télédermatologie a démontré les mêmes performances diagnostiques et de prise en charge que la dermatologie "face à face". Elle améliore en outre le tri des patients et, surtout, elle a démontré une amélioration significative du pronostic des MC grâce à une détection plus précoce.

Quelles explications peuvent expliquer ce retard à la mise en place d'un dépistage à distance des MC? La raison principale, qui domine très largement toutes les autres, est l'absence d'une lettre clé pour l'acte de télédermatologie dans la CCAM. S'y ajoutent diverses expressions de la résistance au changement, comme la crainte d'un risque médico-légal, qui n'est pourtant pas plus élevé que pour une consultation face à face, le manque de maîtrise technique, le manque de temps pour se former... Mais aussi la difficulté à mettre en place un réseau de dépistage, en raison de la multiplicité des intervenants et de la complexité des processus, en particulier administratifs. Enfin, nombreux sont les médecins traitants qui ne possèdent pas l'équipement nécessaire à une demande d'avis à distance (qui se réduit pourtant à la possession d'un appareil photo numérique reflex) et encore trop nombreux les dermatologues qui ne sont pas équipés pour recevoir ces avis.

Il existe cependant de bonnes raisons d'espérer une amélioration de la situa-

tion dans les années à venir, en particulier du point de vue financier. En effet, la très bonne nouvelle que constitue l'arrivée de nouveaux traitements tels que les inhibiteurs de BRAF implique aussi une augmentation du coût de la prise en charge des MC par la communauté: le coût par patient d'une de ces nouvelles molécules est au minimum de 70 000 €. ... L'incitation à dépister aussi tôt que possible les MC devient donc beaucoup plus forte du point de vue financier, aussi cynique que cela paraisse, et constitue par là même une nouvelle raison pour les différents acteurs concernés – l'Assurance maladie, les mutuelles et assurances, mais aussi probablement, à terme, les patients – d'investir dans la télédermatologie. Ces nouvelles ressources, associées à une meilleure intégration, dans la pratique médicale en général, de ce que l'on appelle encore les nouvelles technologies de l'information et de la communication (!), vont très probablement permettre la mise en place de la télédermatologie dans le dépistage du mélanome dans les 5 ans qui viennent.

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

### La dermoscopie dans les lésions pigmentées: une séméiologie évolutive

J.-F. SEI

Dermatologue, SAINT-GERMAIN-EN-LAYE.

**L'**utilité de la dermoscopie dans le diagnostic des lésions pigmentées s'appuie sur 2 types de preuves scientifiques.

>>> **L'amélioration de la sensibilité de l'examen dermoscopique** par rapport

à l'œil nu dans le diagnostic de lésions pigmentées suspectes de mélanome est de 18 % selon la méta-analyse de M.-E. Vestergaard *et al.* [1] et ce gain est significatif. Le gain de spécificité de l'examen dermoscopique par rapport à l'œil nu est de 9 %, mais il n'est pas significatif.

>>> **L'amélioration du ratio bénin/malin des exérèses:** ce ratio est le rapport entre le nombre de lésions suspectes enlevées (lésions bénignes + mélanomes) sur le nombre de mélanomes. Il est désigné, dans la littérature anglo-saxonne, par le terme NNT (*number needed to treat*) ou NNE (*number needed to excise*). Selon une vaste étude multicentrique menée par G. Argenziano *et al.*, concernant près de 300 000 exérèses de lésions suspectes sur 10 ans (1999-2008), le ratio est différent selon l'opérateur: lorsqu'un non-dermatologue enlève une lésion suspecte de mélanome, ce diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique 1 fois sur 30, soit un ratio de 30; lorsqu'un dermatologue, après un examen à l'œil nu, enlève une lésion suspecte de mélanome, ce diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique 1 fois sur 14, soit un ratio de 14 (ce ratio était également celui trouvé dans une étude prospective sur le processus cognitif des dermatologues [2]). Le dermoscope permet de réduire encore ce ratio à 7. Ainsi, en 2007, selon cette même étude, les experts ont enlevé 9 005 lésions suspectes pour 1 540 mélanomes, tandis que les non-experts ont dû enlever 20 659 lésions suspectes pour 750 mélanomes. Les experts ont donc obtenu le double de mélanomes pour l'exérèse de la moitié moins de lésions suspectes. De nombreuses exérèses inutiles de lésions bénignes ont donc été évitées, permettant une réduction de la morbidité (cicatrices) et du coût en termes de santé publique. Selon l'étude menée par G. Salerni *et al.* [3], le ratio descend désormais à 4 avec le suivi en vidéomicroscopie numérique,

et même à 2 avec un suivi associant vidéomicroscopie numérique et microscopie confocale.

En conclusion, la robustesse de ces preuves scientifiques permet, selon la *Guide de pratique clinique australien* [4], une recommandation de rang A pour l'utilisation du dermoscope dans le diagnostic des lésions pigmentées.

### Localisation des cellules souches selon le type de mélanome

La séméiologie dermoscopique des différents types de mélanomes (mélanome de Dubreuilh, mélanome à extension superficielle et mélanome nodulaire) pourrait être liée, selon I. Zalaudek *et al.* [5], à la localisation de la cellule souche mélanocytaire cancéreuse. Ce concept de cellule souche cancéreuse a récemment été validé par une étude parue dans la revue *Nature* (02/09/2015), signée des Pr Philippe Rousselot (Versailles), Stéphane Prost (CEA/Saclay) et collaborateurs. Une association de Glivec – un des traitements actuels de la leucémie myéloïde chronique (LMC) – et de pioglitazone – un antidiabétique oral ayant par ailleurs une action délétère ciblant les cellules souches de LMC – a donné d'excellents résultats : pas de LMC détectable 5 ans après l'arrêt de ce traitement. Les cellules souches cancéreuses sont stables, se multipliant peu, et donc inaccessibles aux traitements actuels. Elles représenteraient 0,1 % de la masse tumorale, mais seraient responsables des récurrences et des métastases. Ces cellules souches donnent naissance à des cellules progénitrices tumorales, puis aux cellules cancéreuses "différenciées" qui forment l'essentiel de la masse tumorale.

L'hypothèse proposée par I. Zalaudek *et al.* implique une localisation différente des cellules souches cancéreuses du mélanome pour chaque type de mélanome.

>>> Ainsi, dans le **mélanome de Dubreuilh (MD)**, la cellule souche cancéreuse serait dans la gaine pileuse externe, en profondeur, à la hauteur du derme réticulaire. Les cellules progénitrices tumorales prolifèrent dans cette zone, puis les cellules mélanocytaires différenciées ont une progression le long de la membrane basale sur un mode lentiginéux et deviennent ensuite éventuellement invasives.

La séméiologie dermoscopique est en cohérence parfaite avec ce schéma car les premiers signes du MD sont périfolliculaires. Le signe le plus précoce récemment décrit est l'existence de cercles gris périfolliculaires [6] : la localisation de la mélanine à cette profondeur explique sa couleur grise. Les orifices pilo-sébacés deviennent ensuite asymétriques, avec les images classiques en chaton de bague inversé qui traduisent la prolifération de cellules mélanocytaires malignes obstruant la lumière de l'orifice pilo-sébacé. À un stade plus tardif, le patron annulo-granulaire est plus facile à reconnaître. Une obturation complète des orifices pilo-sébacés traduit leur envahissement complet.

>>> Dans le **mélanome à extension superficielle (MES)**, les cellules souches seraient situées à la jonction dermo-épidermique. Elles prolifèrent ensuite le long de la membrane basale et peuvent envahir l'épiderme (ascension "pagétoïde") : en dermoscopie, l'extension le long de la membrane basale est visible avec les stries, terme qui regroupe désormais le courant radiaire et les pseudopodes. Les mélanocytes intra-épidermiques sont visibles dans les MES sous la forme de points noirs ou bruns (couleur de la mélanine dans cette localisation superficielle).

>>> Dans le **mélanome nodulaire**, les cellules souches seraient situées dans le derme. Ces mélanomes sont souvent achromiques et c'est donc une séméiologie vasculaire qui peut orienter, avec

des vaisseaux polymorphes atypiques, irréguliers, témoins de la néoangiogenèse tumorale.

En conclusion, le diagnostic des lésions cutanées pigmentées est facilité par l'usage de la dermoscopie, à la double condition d'un apprentissage rigoureux de cette nouvelle approche séméiologique et d'une formation médicale continue : c'est seulement à ces conditions que son utilisation peut faire l'objet d'une recommandation de rang A. C'est aussi la meilleure réponse à la demande des patients, de plus en plus nombreux, qui consultent pour un "contrôle" de leurs grains de beauté : la hantise du dermatologue est, dès lors, de passer à côté d'un mélanome. Le dermoscope permet un diagnostic plus précoce et plus sûr du mélanome, au point que de nombreux collègues ne peuvent plus consulter sereinement sans lui.

En 2015, le dermoscope est vraiment devenu le stéthoscope du dermatologue.

### Bibliographie

1. VESTERGAARD ME, MACASKILL P, HOLT PE *et al.* Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting. *Br J Dermatol*, 2008;159:669-676.
2. GACHON J, BEAULIEU P, SEI JF *et al.* First prospective study of the recognition process of melanoma in dermatological practice. *Arch Dermatol*, 2005;141:434-438.
3. SALERNI G, TERÁN T, PUIG S *et al.* Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the International Dermoscopy Society. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27; 805-814.
4. AITKEN JF, BARBOUR A, BURMEISTER B *et al.* Clinical practice guidelines for the management of melanoma in Australia and New Zealand, evidence-based best practice guidelines. *Cancer Council Australia; Australian Cancer Network; Ministry of Health, New Zealand*, 2008.
5. ZALAUDEK I, MARGHOOB AA, SCOPE A *et al.* Three roots of melanoma. *Arch Dermatol*, 2008;144:1375-1379.

## QUESTIONS FLASH

6. TIODOROVIC-ZIVCOVIC D, ZALAUDEKI I, ARGENZIANO G *et al.* Age, gender, and topography influence the clinical and dermoscopic appearance of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:801-808.

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

### Vidéodermoscopie et mélanome : quels patients, quels bénéfices ?

N. MADJLESSI-EZRA

Cabinet de Dermatologie, NEUILLY-SUR-SEINE.

La vidéodermoscopie est aujourd'hui reconnue comme un examen de référence pour le diagnostic précoce du mélanome, notamment chez des patients à haut risque [1]. Elle permet l'obtention d'images standardisées de haute résolution très reproductibles grâce aux appareils de type FotoFinder, Visiomed, MoleMax, etc.

#### Quels patients ?

##### >>> Patients atteints du syndrome des nævi dysplasiques (SND)

Ces patients ont un nombre considérable de nævi dysplasiques [2], avec un risque accru de développer un ou plusieurs mélanomes au cours de leur vie, ce qui nécessite une surveillance adaptée et rapprochée (fig. 1). Or, il est impossible de faire la différence entre un nævus avec dysplasie sévère et un mélanome. En outre, le mélanome est le plus souvent une petite lésion cachée au milieu de nombreuses lésions mélanocytaires (fig. 2). L'utilisation des enregistrements dermoscopiques reproductibles de chacune de ces lésions dysplasiques, couplée à une cartographie



FIG. 1 : La vidéodermoscopie du nævus dysplasique à 1 an d'intervalle permet un suivi avec sérénité.



FIG. 2 : La détection d'un mélanome (0,7 mm selon Breslow) au milieu d'une centaine de nævi dysplasiques est impossible sans la vidéodermoscopie (ici, lésion apparue en 6 mois).

cutanée, permet le diagnostic précoce de mélanome.

>>> **Patients à haut risque de mélanome**, avec ou sans SND, ayant des antécédents de mélanomes multiples [3].

>>> **Patients affichant des lésions suspectes** dans les localisations où la cica-

trice d'exérèse peut porter un préjudice esthétique et/ou fonctionnel. Ces localisations se trouvent au niveau du visage, du décolleté, des jambes et au niveau plantaire. La vidéodermoscopie permet d'enregistrer la lésion suspecte. L'exérèse n'est indiquée qu'en cas de modification objective, en respectant un délai minimal de 3 mois.

##### >>> Nævus congénital

La vidéodermoscopie peut être discutée pour certains nævi congénitaux, bien que leur transformation en mélanome soit plutôt dermique. Attention, la vidéodermoscopie est contre-indiquée pour surveiller les lésions suspectes palpables ! [4]

#### Quels bénéfices ?

En se dotant de la vidéodermoscopie, on augmente considérablement la sensibilité et la spécificité de la détection précoce des mélanomes chez les patients à haut risque [5]. La moindre modification dermoscopique est objectivée, la moindre lésion cutanée suspecte, même millimétrique (notamment le "vilain petit canard"), est détectée, conduisant

à l'exérèse très précoce du mélanome. La vidéodermoscopie permet aussi un meilleur suivi, en évitant les exérèses chirurgicales inutiles, itératives et parfois disgracieuses [6]. Elle permet, enfin, une amélioration de la qualité de vie des patients. Ceux-ci sont davantage rassurés grâce aux enregistrements des images et, pour la plupart, ne veulent plus de suivis non photographiques [7]. La qualité de vie de l'examineur est également améliorée : l'examen est bien plus précis, raccourci et le médecin ressent moins de fatigue.

## En conclusion

L'examen dermoscopique a considérablement changé la pratique des dermatologues depuis son apparition. La vidéodermoscopie doit-elle être considérée comme incontournable en 2015, surtout chez les patients à haut risque de mélanome ?

## Bibliographie

1. BURRONI M, CORONA R, DELL'ÉVA G *et al.* Melanoma computer-aided diagnosis: reliability and feasibility study. *Clin Cancer Res*, 2004;10:1881-1886.
2. BAUER J, BLUM A, STROHHÄCKER U *et al.* Surveillance of patients at high risk for cutaneous malignant melanoma using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*, 2005; 152:87-92.
3. SALERNI G, CARRERA C, LOVATTO L *et al.* Benefits of total body photography and digital dermatoscopy ("two-step method of digital follow-up") in the early diagnosis of melanoma in patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:e17-27.
4. ZALAUDEK I, KREUSCH J, GIACOMEL J *et al.* How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63:361-374.
5. FEIT NE, DUSZA SW, MARGHOOB AA. Melanomas detected with the aid of total cutaneous photography. *Br J Dermatol*, 2004; 150:706-714.
6. ARGENZIANO G, MORDENTE I, FERRARA G *et al.* Dermoscopic monitoring of melanocytic

skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol*, 2008;159:331-336.

7. MOYE MS, KING SM, RICE ZP *et al.* Effects of total-body digital photography on cancer worry in patients with atypical mole syndrome. *JAMA Dermatol*, 2015;151:137-143.

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

## Place du ganglion sentinelle et des traitements adjuvants dans le mélanome en 2015

C. PAGÈS

Centre d'onco-dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La détection et le contrôle de la maladie microscopique dans le mélanome restent une priorité. Les avancées futures de la recherche devront porter sur l'identification plus précise de groupes de patients à risque et sur le développement de traitement(s) adjuvant(s) efficace(s).

Actuellement, la technique du ganglion sentinelle (GS) est une des méthodes de détection de la maladie microscopique. L'analyse du GS n'est pas recommandée à titre systématique et se discute essentiellement pour les mélanomes de Breslow supérieurs à 1 mm et/ou ulcérés. En effet, la présence d'un envahissement du GS est corrélée à l'indice de Breslow et varie de 1 % pour les lésions de moins de 0,75 mm à 35,5 % pour les mélanomes de plus de 4 mm [1]. Ainsi, dans les recommandations françaises pour les mélanomes fins (< 1 mm), la faible fréquence de positivité du GS, technique non dénuée de morbidité, ne justifie pas la réalisation du geste.

Les recommandations américaines discutent sa réalisation pour des mélanomes d'épaisseur comprise entre 0,76 et 1 mm en cas d'association à d'autres facteurs validés de mauvais pronostic, tels l'ulcération ou un index mitotique élevé. L'analyse du GS est pratiquée lors de la reprise chirurgicale du mélanome et ne sera évidemment pas proposée en cas d'envahissement ganglionnaire macroscopique. La présence d'un envahissement du GS est un **outil pronostique majeur**. En revanche, son intérêt thérapeutique reste à démontrer et, en particulier, l'intérêt du curage complémentaire en cas de positivité du GS. Seule l'étude MSLT-2, portant uniquement sur des patients avec GS positif randomisés en 2 groupes, curage immédiat *versus* surveillance, permettra de répondre à cette question.

L'essai MSLT-1 est le plus large essai randomisé portant sur l'analyse du GS dans le mélanome, incluant, entre 1994 et 2002, 1 347 patients avec mélanomes cutanés d'épaisseur comprise entre 1,2 et 3,5 mm, et 314 patients avec mélanomes épais [2]. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : le groupe "GS" a bénéficié de la technique, complétée d'un curage ganglionnaire complet en cas de positivité du GS ; le groupe "observation" a bénéficié de la seule surveillance, avec curage en cas de rechute ganglionnaire macroscopique. L'objectif principal était l'évaluation de la survie spécifique à 10 ans. Malgré la conclusion positive des auteurs, il n'y avait pas d'amélioration de la survie globale entre le groupe GS et le groupe observation, l'essai devant donc être considéré comme négatif pour la question posée. La survie spécifique à 10 ans a également été évaluée parmi les patients ayant un envahissement ganglionnaire et était significativement plus longue chez les patients du groupe GS que chez les patients du groupe observation (survie globale à 5 ans, 72 % *versus* 52 % ;  $p < 0,004$ ). Il s'agit cependant d'une analyse de

## QUESTIONS FLASH

sous-groupe très contestable au plan méthodologique et sur laquelle on ne peut conclure.

Il n'existe actuellement aucun traitement en situation adjuvante qui ait fait la preuve de son efficacité en termes de survie globale pour les patients. Seul l'interféron- $\alpha$  a démontré un bénéfice en termes de survie sans récurrence et de survie globale, mais celui-ci est mince [3]. Le schéma d'administration le plus utilisé est : interféron  $\alpha$ -2a pour les mélanomes d'épaisseur > 1,5 mm, 3 millions d'unités, 3  $\times$  semaine pendant 18 mois. Cependant, au vu des résultats contradictoires de la littérature et d'une tolérance médiocre, l'emploi de l'interféron en situation adjuvante reste très discuté et varie selon les équipes.

L'ipilimumab, anticorps anti-CTLA-4, a été testé en adjuvant dans l'essai EORTC 18071, incluant 951 patients atteints de mélanome de stade III AJCC [4]. Les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe recevant l'ipilimumab à 10 mg/kg (4 perfusions espacées de 3 semaines, suivies d'un traitement d'entretien avec 1 perfusion tous les 3 mois pendant 3 ans) *versus* un groupe recevant le placebo. L'objectif principal de l'étude (survie sans récurrence, SSR) était atteint, statistiquement significatif en faveur du bras ipilimumab (SSR médiane 26,1 mois *versus* 17,1 mois ; HR 0,75 ; IC 95 % : 0,64-0,90 ; p = 0,0013). Cependant, la survenue d'effets indésirables graves (de grade 3-4) n'était pas négligeable, avec 5 décès rapportés comme liés au traitement (3 cas de colite, 1 cas de myocardite et 1 syndrome de Guillain-Barré). En attendant les résultats définitifs de cette étude, ainsi que d'autres en cours portant sur l'évaluation des thérapies ciblées dans cette indication (inhibiteurs de BRAF  $\pm$  inhibiteurs de MEK) ou sur d'autres types d'immunothérapie (anticorps anti-PD-1), **l'inclusion dans des essais de recherche clinique reste une priorité en situation adjuvante**

dans le mélanome. Dans cette optique, la technique du GS aura vraisemblablement toute sa place afin de sélectionner au mieux les candidats potentiels à ces traitements.

### Bibliographie

1. LENS MB, DAWES M, NEWTON-BISHOP JA *et al.* Tumor thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. *Br J Surg*, 2002; 89:1223-1227.
2. MORTON DL, THOMPSON JF, COCHRAN AJ *et al.* Final trial report of sentinel node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*, 2014;370: 599-609.
3. MOCELLIN S, LENS MB, PASQUALI S *et al.* Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;6:CD008955.
4. EGGERMONT AM, CHIARION-SILENI V, GROB JJ *et al.* Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015;16:522-530.

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

## Tumeurs mélanocytaires d'interprétation difficile : messages pratiques pour le clinicien

M. BATTISTELLA

Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis, Inserm UMR-S1165, PARIS.

**L**e diagnostic histologique des tumeurs mélanocytaires, et surtout l'évaluation de leur bénignité ou malignité, nécessite l'analyse de multiples critères cytologiques, architecturaux, et phénotypiques. Il existe des lésions

franchement bénignes, des mélanomes évidents, mais aussi toute une gamme de lésions mélanocytaires pour lesquelles l'analyse histologique ne permet pas de classification pronostique précise (prognostic indéterminé).

Parmi ces tumeurs mélanocytaires à potentiel indéterminé, on peut distinguer 2 groupes :

- les lésions superficielles (épidermiques et dermiques superficielles), avec une problématique de *nævus* avec atypies sévères *vs* mélanome débutant (niveau I/II). Ce type de lésion est couramment pris en charge avec une reprise chirurgicale limitée (0,5 à 1 cm selon les centres) et surveillée comme un mélanome à faible risque évolutif [1];
- les lésions "épaisses", principalement dermiques ou hypodermiques, regroupées sous l'acronyme MELTUMP dans la littérature anglo-saxonne (*MELANocytic Tumor of Uncertain Malignant Potential*) [2]. On classe dans ce groupe la tumeur de Spitz atypique, le *nævus* bleu cellulaire ou épithélioïde atypique, le mélanocytome épithélioïde pigmenté, le *deep-penetrating nævus* atypique et le *nævus* plexiforme à cellules fusiformes atypique.

Concernant ce groupe de MELTUMP, il n'existe pas de critères histologiques diagnostiques reproductibles univoques. On sait que, dans ce groupe de lésions :

- l'indice de Breslow n'est pas pronostique de l'évolution ;
- les mitoses, surtout profondes, la réaction inflammatoire de l'hôte et l'invasion lymphatique sont les meilleurs critères histopronostiques ;
- il peut exister des métastases régionales ganglionnaires sans manifestation péjorative ultérieure ;
- le pronostic est meilleur, à stade égal, que dans les mélanomes conventionnels ;
- le gain de 6p25, 11q13 et la délétion bi-allélique de 9p21 en hybridation *in situ* en fluorescence sont associés à une évolution plus agressive. Notamment, la

délétion de 9p21 est associée à la progression tumorale au-delà du ganglion sentinelle.

La question de la prise en charge de ces lésions ne fait pas l'objet d'un consensus formalisé. Les faits à garder en mémoire sont les suivants :

- l'évolution péjorative de ces lésions est assez rare ;
- le ganglion sentinelle est positif dans 16 à 50 % des cas selon les séries ;
- un ganglion sentinelle positif n'a pas de valeur pronostique dans ces lésions.

En pratique, les propositions de prise en charge seront au mieux décidées collégalement, par une RCP. Ces décisions se baseront si possible sur les critères histopronostiques et moléculaires actuellement connus (mitoses, invasion lymphatique, FISH 9p21). La plupart des auteurs proposent, pour les MELTUMP, une reprise chirurgicale à 1 cm (certains à 2 cm en cas de haut risque histomoléculaire) et une surveillance clinico-échographique ganglionnaire, sans réalisation d'un ganglion sentinelle [3].

### Bibliographie

1. KIM CC, SWETTER SM, CURIEL-LEWANDROWSKI C *et al.* Addressing the knowledge gap in clinical recommendations for management and complete excision of clinically atypical nevi/dysplastic nevi: Pigmented Lesion Subcommittee consensus statement. *JAMA Dermatol*, 2015;151:212-218.
2. CERRONI L, BARNHILL R, ELDER D *et al.* Melanocytic tumors of uncertain malignant potential: results of a tutorial held at the XXIX symposium of the International Society of Dermatopathology in Graz, Octobre 2008. *Am J Surg Pathol*, 2010; 34:314-326.
3. McCORMACK CJ, CONYERS RK, SCOLYER RA *et al.* Atypical Spitzoid neoplasms: a review of potential markers of biological behavior including sentinel node biopsy. *Melanoma Res*, 2014;24:437-447.

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

## Troubles pigmentaires sur peaux richement pigmentées

A. PETIT

Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

**L**es enquêtes sur les motifs de consultation en dermatologie des personnes “noires” ou “à peau foncée” relèvent toujours une grande fréquence des plaintes relatives à des troubles pigmentaires. La première raison en est que toute pathologie cutanée a tendance à modifier la production ou la distribution de la mélanine sur ce type de peau. De surcroît, la richesse en mélanine peut altérer notre perception des nuances de couleur, seules les différences de luminosité restant bien visibles. Il en résulte une différence de sémiologie cutanée entre peaux claires et peaux foncées, l'aspect dit “dyschromique” n'étant pas cantonné aux troubles primitifs de la pigmentation et l'analyse de la coloration (en réalité du degré de luminosité sur un axe clair-foncé plus que de la couleur proprement dite) étant toujours essentielle.

Les difficultés de perception de l'érythème – en cas d'exanthème viral, d'érythrodermie ou de dermo-hypodermite infectieuse, par exemple – peuvent être contournées par une inspection attentive, par la palpation – car l'érythème s'accompagne souvent d'une augmentation de chaleur locale –, en recueillant l'avis du patient et, finalement, en se souvenant que ce que l'on perçoit comme hyperpigmenté sur peau foncée aurait peut-être été perçu comme érythémateux sur peau claire...

La plus grande partie des états inflammatoires perçus comme des érythèmes se traduisent donc par une hyperpigmentation. Celle-ci a pour caractéristique de persister plus longtemps que

l'inflammation proprement dite, réalisant la classique *post-inflammatory hyperpigmentation* (PIH). Toutefois, il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit aussi bien d'une hyperpigmentation *per-inflammatoire*. Ainsi, les taches noires de l'acné, hantise de bien des femmes, peuvent-elles répondre à des traitements anti-acnéiques dépourvus d'effet dépigmentant propre tels que les cyclines. À l'opposé de cette hyperpigmentation banale, qui peut accompagner ou suivre n'importe quelle inflammation cutanée, l'hypopigmentation caractérise un nombre limité de dermatoses et possède donc une plus grande valeur sémiologique : dermite séborrhéique, sarcoïdose, mycosis fongicide, lèpre ou sclérodermie systémique sont des exemples d'affections souvent reconnues sur peau foncée grâce à des présentations hypochromiques évocatrices. De même, l'achromie de certaines lésions lupiques, entourée d'hyperpigmentation, est bien reconnaissable.

La peau n'est jamais totalement uniforme. L'hétérogénéité du teint selon les régions du tégument est mieux visible chez les sujets à peau richement pigmentée, qui de plus y sont souvent plus sensibles. À côté des lignes de démarcation pigmentaire (dites de Voigt ou de Fitcher, notamment sur les bras, les cuisses et le thorax), il existe des nuances physiologiques plus ou moins accentuées par des facteurs environnementaux (visage plus sombre que le tronc en raison de l'exposition à la lumière, etc.), et des macules pigmentées physiologiques sur les muqueuses, les ongles, les plantes de pieds...

Le frottement a tendance à majorer l'hyperpigmentation, même sans lichénification évidente (“mélanose de friction”). Il y a là un piège classique pour les patients, qui peuvent être tentés de frotter plus fort les taches pigmentées, d'autant que les toilettes abrasives sont très valorisées dans certaines cultures (hammam, toilette au filet, gant de crin...) et

## QUESTIONS FLASH

que la présence de pigment mélanique en situation superficielle sur les peaux les plus foncées donne l'impression de réussir à éliminer les taches, alors que c'est tout le contraire qui a lieu.

Les vraies "pigmentopathies" communes à tous les types de peau peuvent présenter quelques particularités sur peau foncée. Leur retentissement est souvent majeur, lié à une plus grande visibilité (vitiligo) ou à une plus grande sensibilité subjective aux différences de couleur. Certaines de ces affections semblent aussi plus fréquentes sur des peaux fortement pigmentées, d'ascendance asiatique, africaine ou autre : mélasma sur les phototypes 4 et 5 notamment, hyperpigmentations dermiques mélanocytotiques (taches mongoliques, *nævus* de Ota ou de Ito, *nævus* de Hori ou ABNOM (*acquired bilateral nevus of Ota-like macules*), hyperpigmentations dermiques mélanotiques (dermatose cendrée, décrite en Bolivie, proche du lichen plan), hypopigmentation viti-

ligoïde (syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada...), etc.

L'hypomélanose maculeuse confluyente progressive, qui a été appelée "dyschromie créole", n'est pas un "effet du métissage" (ce qui ne veut rien dire !): on l'observe sur des peaux un peu foncées de différentes origines, chez des sujets jeunes. Très caractéristique, elle reste d'origine inconnue. Un auteur a constaté une fluorescence rouge péri-folliculaire et détecté, en biologie moléculaire, sur les taches, la présence d'une variété de *Propionibacterium* qu'il rend responsable de l'hypochromie, mais nous n'avons pas confirmation de cette hypothèse.

La recherche d'un éclaircissement du teint, encore appelée dépigmentation volontaire (DV) ou dépigmentation artificielle, est fréquente chez de nombreuses personnes à peau foncée, en majorité (mais pas seulement) des femmes. Présente sur tous les continents,

elle peut s'intégrer à des traditions culturelles et des phénomènes sociologiques divers. Elle est généralement revendiquée comme une démarche d'embellissement, mais conduit parfois à des complications sévères, d'ordre cosmétique ou médical. Une des complications dyschromiques à connaître est l'ochronose exogène, principalement observée après des applications d'hydroquinone concentrée sur des régions photo-exposées – ce qui peut d'ailleurs suivre le traitement de taches pigmentaires et pas seulement une DV. Assez caractéristique cliniquement, l'ochronose peut cependant être difficile à affirmer au début: la dermatoscopie et, surtout, l'histologie assurent le diagnostic, qui contre-indique définitivement l'usage de l'hydroquinone et de ses dérivés.

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

### Extension de la gamme Homerta

En 2015, sous la conduite du Docteur Agnès Gougerot, Dermatologue, la marque Hormeta s'enrichit d'un nouveau segment avec la gamme HORME™ DERM by Dr. Gourgerot.

Cette gamme est composée de six produits :

- Soin Protecteur Sérénité: le manteau protecteur et filmogène des peaux agressées.
- Cérat Magistral: le ciment de lipides restructurant.
- Pâte Bienfaisante: le "pansement" apaisant des peaux altérées.
- Gel Lavant Universel: le soin nettoyant hydratant et dermo-protecteur.
- Crème Utile: hydratation longue durée et confort au quotidien.
- Lait Incontournable: le soin quotidien hydratant et tonifiant.

Au cœur de chaque formule, le complexe exclusif d'oligoéléments Hormeta (cuivre, fer, manganèse, zinc, magnésium et silicium) participe au maintien d'un bon équilibre nutritionnel cutané et lutte activement contre le stress oxydatif. Ces six oligoéléments sont associés à une sélection d'actifs performants, apportant à chacun des produits leurs propriétés et leurs effets bénéfiques.

Alliant efficacité, savoir-faire et plaisir, les laboratoires Hormeta, créateurs d'Oligocosmétique, incarnent toute la qualité et l'expertise de la cosmétique suisse.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Hormeta.

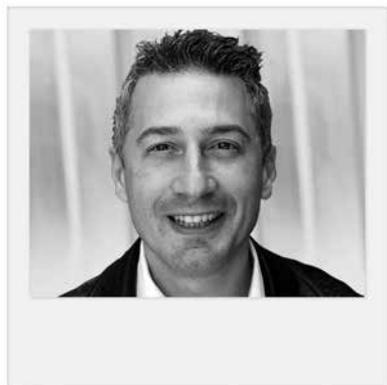
## MISE AU POINT

### Maladie de Verneuil

# Complications, comorbidités et maladies associées à la maladie de Verneuil

**RÉSUMÉ :** La maladie de Verneuil est une affection fréquente, de diagnostic clinique facile mais souvent retardé. Une meilleure connaissance et prise en charge de la maladie pourrait diminuer l'impact sur la qualité de vie, la fréquence des complications cicatricielles et infectieuses, mais aussi la dégénérescence en carcinome épidermoïde, rare mais souvent létale.

Si l'association de la maladie de Verneuil avec le syndrome métabolique, l'excès de poids, l'obésité et le tabagisme est à présent bien établie, celle avec les maladies d'occlusion folliculaire, la maladie de Crohn, les spondylarthropathies et les syndromes auto-inflammatoires repose souvent sur des rapports de cas isolés ou des séries limitées. Une meilleure connaissance de la maladie et de sa physiopathologie devrait nous permettre de préciser ces associations.



→ F. MACCARI<sup>1</sup>, G. GABISON<sup>2</sup>

<sup>1</sup> HIA Bégin, SAINT-MANDÉ.

<sup>2</sup> Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.  
Membres du réseau ResoVerneuil.

La maladie de Verneuil – ou hidrosadénite suppurée, ou hidradénite suppurée (HS), ou encore *acne inversa* – est une affection fréquente et de diagnostic clinique relativement facile. Elle est caractérisée par trois types de lésions : des nodules douloureux, des abcès pouvant se fistuliser et des cicatrices hypertrophiques en corde. Elle évolue de façon chronique et par poussées.

Si le diagnostic est aisé, il est souvent retardé et il s'écoule 8 ans en moyenne entre les premiers symptômes et l'établissement du diagnostic de la maladie. Les patients traînent ainsi, pendant des années, avec des diagnostics de furoncles ou de kystes chroniques. Ce retard diagnostique, ainsi que la chronicité et les récurrences des poussées, sont responsables de l'apparition de complications, qui peuvent être sévères et pourraient être évitées par une meilleure prise en charge.

De nombreuses maladies peuvent être associées à la maladie de Verneuil, fai-

sant discuter le caractère systémique de la maladie.

### Altération de la qualité de vie

La maladie de Verneuil retentit de façon sévère sur la qualité de vie des patients, même dans les formes modérées. Plus encore, les formes dites légères (65 % environ) ne le sont pas pour certains patients, dont la souffrance physique et psychologique est souvent très profonde. Ainsi, la qualité de vie peut être plus altérée que pour la neurofibromatose, l'urticaire, le psoriasis et la dermatite atopique [1]. Dans l'étude de Vazquez, réalisée à partir de bases de données, et visant à évaluer l'incidence de l'HS et à déterminer les caractéristiques de la maladie et ses comorbidités chez 268 sujets diagnostiqués au Minnesota entre 1968 et 2008, 43 % des patients de l'étude d'incidence étaient dépressifs et 21 % si on utilisait les échelles classiques de dépression (BDI-SF, MDI) [2, 3].

## MISE AU POINT

# Maladie de Verneuil

L'altération de la qualité de vie est liée aux lésions elles-mêmes, qui génèrent douleur, inconfort, mais aussi suppuration, source de mauvaises odeurs. La maladie peut également retentir sur la vie sexuelle des patients, notamment les plus jeunes, du fait de la topographie génitale des lésions ou de leur caractère inesthétique [4].

L'altération de la qualité de vie des patients est également liée au caractère chronique et imprévisible des poussées. L'affection commence le plus souvent à la puberté. Elle peut durer plusieurs décennies et garde généralement le même profil évolutif. Sur une étude portant sur une cohorte de patients âgés de 40 ans, on retrouve une durée moyenne d'évolution de 19 ans, avec une affection encore active pour 90 % d'entre eux au bout de si nombreuses années. Cette chronicité de la maladie est également source d'anxiété et de dépression [5].

Enfin, les patients souffrent aussi de la méconnaissance de la maladie et de son traitement par leur entourage mais aussi par le corps médical.

Tout cela conduit à une stigmatisation des patients, qui cachent souvent leur maladie, même dans leur entourage immédiat.

### [ Lésions séquellaires

En cicatrisant, les lésions actives laissent des cicatrices atrophiques ou hypertrophiques en pont ou en corde, qui succèdent ou coexistent avec les lésions inflammatoires. Ces séquelles fibreuses sont responsables d'une limitation des mouvements plus ou moins importante.

Des comédons séquellaires multipores sont également fréquents. À l'inverse, il n'y a pas de comédons fermés ou microkystes.

Des lymphœdèmes compliquent volontiers l'évolution de la maladie par obs-



Fig. 1: HS axillaire avec abcès et trajets fistuleux.

truction lymphatique au niveau des membres. On a pu décrire des éléphantiasis du scrotum ou de la vulve [6].

La répétition des poussées conduit à la formation de fistules et d'abcès en tunnels, avec écoulement intermittent de matériel séropurulent et sanguinolent (fig. 1). Ces lésions créent des perforations qui peuvent aller jusqu'au fascia, voire jusqu'au muscle, provoquant des fistules péritonéales mais aussi du rectum, de l'urètre, du vagin ou de la vessie [6].

### [ Complications

#### 1. Complications infectieuses

Malgré l'importante inflammation au niveau des abcès et des fistules, la majorité des prélèvements bactériologiques effectués sont stériles ou ne révèlent qu'une flore commensale [6].

#### 2. Carcinome épidermoïde

La transformation des lésions suppuratives chroniques en carcinomes épidermoïdes s'observe après des évolutions prolongées (10 à 20 ans), avec une prédominance masculine, surtout dans les localisations fessières et péri-

néales [6]. Le début est insidieux, avec les habituelles fistules suintantes. C'est l'aggravation récente des douleurs et des écoulements, la présence de nodules sous-cutanés durs et infiltrés et/ou l'apparition d'un bourgeonnement extensif et ulcéré qui doivent alerter le clinicien. Ces carcinomes épidermoïdes, même s'ils sont rares, sont de mauvais pronostic (mortalité de 50 % à 2 ans) [7]. Ils justifient de biopsier au moindre doute les lésions végétantes. Le seul traitement curatif est l'exérèse large, avec reprise chirurgicale en cas de marges insuffisantes.

### 3. Autres complications

Une anémie ferriprive peut s'installer au cours de l'évolution prolongée de la maladie, conséquence de la suppuration chronique. Ont été également rapportés des cas historiques d'amylose qui ne se voient plus aujourd'hui du fait d'une amélioration de la prise en charge de ces patients [6].

### [ Comorbidités

#### 1. Surpoids et obésité

On retrouve un surpoids chez plus de 70 % des patients, dont environ 30 % d'obèses. Le surpoids et l'obésité sont à la fois des facteurs de risque et des facteurs d'aggravation. La réduction du surpoids est donc fondamentale.

Ce surpoids peut s'inscrire dans le cadre d'un syndrome métabolique. Une étude hospitalière cas-témoin, incluant 80 patients et 100 sujets contrôles, appariés en fonction de l'âge et du sexe, retrouve une augmentation significative du syndrome métabolique chez ces patients (40 % versus 13 % chez les contrôles;  $p < 0,0001$ ) [8]. On ne retrouve pas dans la littérature de parallélisme entre sévérité du syndrome métabolique et durée d'évolution ou sévérité de la maladie de Verneuil.



FIG. 2 : Tétrade d'occlusion folliculaire.

## 2. Tabagisme

Si l'on compte environ 30 % de fumeurs dans la population générale, les séries de patients atteints de maladie de Verneuil rapportent une incidence d'au moins 80 %. Le rôle du tabagisme est discuté : il n'a pas été démontré que l'arrêt du tabac améliore significativement les lésions. L'arrêt du tabac est cependant souhaitable [9].

## Maladies associées

### 1. Maladies par occlusion folliculaire

La maladie de Verneuil, maladie du follicule pileux, peut être associée à d'autres maladies folliculaires [10] :

- triade folliculaire (tête et cou), acné *conglobata*, folliculite disséquante du cuir chevelu ;
- tétrade folliculaire avec sinus pilonidal en plus (fig. 2).

On pourrait associer à ces diverses entités les kystes épidermiques de grande taille, encore dénommés sébocystomatose.

L'association à l'acné ou à l'acné *conglobata* est peu fréquente. Elle est surtout observée chez l'homme et probablement surestimée en fréquence : des lésions d'hydrosadénite du visage ou du dos peuvent être confondues avec une acné

*conglobata* et donc traitées de façon inadéquate.

La folliculite disséquante du cuir chevelu, ou *perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens*, peut être associée à la maladie de Verneuil, mais elle est extrêmement rare.

En revanche, la coexistence d'un sinus pilonidal vrai, nécessitant une chirurgie large, ou d'une simple anomalie du raphé à l'extrémité du sillon interfessier, est très fréquente.

### 2. Maladie de Crohn

L'aspect clinique des lésions cutanées de la maladie de Crohn est proche de celui de la maladie de Verneuil. Ces deux affections ont également en commun une prédisposition génétique, le rôle du tabac, la formation de fistules ; les prélèvements bactériologiques effectués sur les lésions des deux affections ne retrouvent le plus souvent que de la flore commensale [11]. La coloscopie est indispensable quand la question se pose, même en l'absence d'une symptomatologie digestive [6].

De la même manière, la survenue de symptômes digestifs ou d'une anomalie biologique inexplicée (anémie, hypoferritinémie, élévation de la CRP) chez un patient atteint d'hydrosadénite suppurée doit alerter le clinicien et faire réa-

liser une coloscopie à la recherche d'une maladie de Crohn. La reconnaissance d'une maladie de Verneuil au cours de la maladie de Crohn et vice-versa est importante pour orienter la stratégie thérapeutique [12].

### 3. Maladies rhumatologiques

Des atteintes rhumatologiques inflammatoires (oligoarthrite, sacro-iléite, enthésite) associées à la maladie de Verneuil ont été décrites.

Les spondylarthrites semblent être la manifestation inflammatoire prédominante, apparaissant le plus souvent après le début des signes d'hydrosadénite suppurée [13]. On retrouve une atteinte axiale, rachidienne une fois sur deux, et une atteinte sacro-iliaque, plus souvent unilatérale. L'atteinte articulaire périphérique est volontiers oligoarticulaire, touchant les grosses articulations préférentiellement et évoluant par poussées de quelques mois. Des dactylites peuvent aussi être la première manifestation de la maladie articulaire [10, 14].

Les manifestations articulaires semblent rythmées par les poussées de la maladie de Verneuil [15] et sont améliorées par le traitement chirurgical de celle-ci [16]. Dans certains cas, le caractère concomitant de l'apparition des signes cutanés et articulaires suggère que des mécanismes

## MISE AU POINT

# Maladie de Verneuil

### POINTS FORTS

- ⇒ Diagnostic clinique facile mais retardé à l'origine de complications.
- ⇒ On retrouve une forte augmentation de l'incidence du tabagisme, du surpoids et de l'obésité chez ces patients. Le surpoids et l'obésité sont à la fois des facteurs de risque et d'aggravation.
- ⇒ La dégénérescence des lésions chroniques en carcinomes épidermoïdes est rare, mais souvent létale.
- ⇒ Les lésions périanales posent un problème nosologique avec la maladie de Crohn.
- ⇒ Une meilleure connaissance de la physiopathologie devrait nous éclairer sur les associations décrites à ce jour.

communs sont impliqués dans les deux maladies.

#### 4. Affections neutrophiliques et syndromes auto-inflammatoires

À la frontière entre les affections rhumatologiques et neutrophiliques, le syndrome SAPHO (synovite, acné, pustulose palmoplantaire, hyperostose, ostéite) peut être associé à une maladie de Verneuil. Il pourrait exister une prédisposition chez les sujets noirs américains. Les patients présentent des formes cliniques plus sévères de SAPHO en cas de maladie de Verneuil associée [17].

L'association au *Pyoderma gangrenosum* (PG) a été décrite chez quelques patients ayant une hidrosadénite suppurée [18].

Le syndrome PASH (PG, hidrosadénite et acné) est une nouvelle entité clinique au sein des syndromes auto-inflammatoires. Il a été décrit en 2011 et associe une hidrosadénite suppurée sévère et une dermatose neutrophilique variable [19]. Contrairement au syndrome PAPA (*Pyoderma gangrenosum*, acné et arthrite pyogénique), dont il est proche, la symptomatologie est cutanée, sans

pathologie articulaire ou digestive associée. Le syndrome PAPA est secondaire à des mutations du gène codant pour la protéine proline-sérine-thréonine-phosphatase-interactive 1 (PSTPIP1). Dans le syndrome PASH, la seule anomalie actuellement identifiée est l'augmentation de répétition du microsatellite CCTG du promoteur du gène PSTPIP1. Décrit plus récemment encore, le syndrome PAPASH (arthrite pyogénique, PG, acné et hidrosadénite) est associé à une nouvelle mutation du gène PSTPIP1 [20]. La prise en charge thérapeutique est un véritable défi dans ces pathologies invalidantes et affchantes.

#### 5. Autres associations

La maladie de Verneuil a été observée de façon ponctuelle en association avec le syndrome KID, la maladie de Dowling-Degos, la pachyonychie congénitale, la maladie de Fox-Fordyce et la maladie de Behçet [21].

### Conclusion

L'association de la maladie de Verneuil avec le syndrome métabolique, l'excès

de poids et l'obésité est à présent bien établie. De même que nous savons à présent que la maladie a un impact considérable sur la qualité de vie des patients.

L'association avec d'autres maladies repose souvent sur des rapports de cas isolés ou des séries de cas limitées, insuffisants pour apporter des données robustes en faveur de ces associations.

Le lien avec d'autres maladies systémiques peut être lié à des facteurs génétiques ou environnementaux communs, ou à des voies de signalisation inflammatoires communes. Une meilleure connaissance de la maladie et de sa physiopathologie devrait nous permettre à l'avenir de préciser ces associations.

Une prise en charge adaptée de cette maladie, fréquente mais méconnue, permettrait d'éviter la survenue d'un grand nombre de complications.

La mise en place de réseaux dermatochirurgicaux dédiés devrait permettre d'améliorer le parcours de soins des patients, favoriser le partage d'expériences entre les professionnels de santé, aider les associations de patients, ce qui va dans le sens de l'information et du soutien des malades souffrant de maladie de Verneuil.

#### Bibliographie

1. WOLKENSTEIN P, LOUNDOU A, BARRAU K *et al.* Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *JAAD*, 2007;56:621-623.
2. ZOUBOULIS CC, DESAI N, EMTESTAM L *et al.* European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *JEADV*, 2015;29: 619-644.
3. VAZQUEZ BG, ALIKHAN A, WEAVER AL *et al.* Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County Minnesota. *J Invest dermatol*, 2013;133: 97-103.
4. KUREK A, PETERS EM, CHANWANGPONG A *et al.* Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. *JAAD*, 2012; 67: 422-428.

5. VON DER WERTH JM, WILLIAMS HC. The natural history of hidradenitis suppurativa. *JEADV*, 2000;14:389-392.
6. REVUZ J. Hidradenitis suppurativa. *JEADV*, 2009;23:985-998.
7. TALMANT JC, BRUANT-RODIER C, NUNZIATA AC *et al.* Squamous cell carcinoma arising in Verneuil's disease: two cases and literature review. *Ann Chir Plast Esthet*, 2006;51:82-86.
8. SABAT R, CHANWANGPONG A, SCHNEIDER-BURRUS S *et al.* Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One*, 2012;7:e31810.
9. KROMANN C, DECKERS IE, ESMANN S *et al.* Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol*, 2014;171:819-824.
10. REVUZ J, WENDLING D, LIOTÉ F *et al.* L'hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil: une cause de spondylarthrite? *Revue du rhumatisme monographies*, 2011;78:152-157.
11. VAN DER ZEE HH, VAN DER WOUDE CG, FLORENCIA EF *et al.* Hidradenitis suppurativa and inflammatory bowel disease: are they associated? Results of a pilot study. *BJD*, 2010;162: 195-197.
12. SEKSIK P, CONTOU JF, COSNES A *et al.* Hidradenitis suppurativa and Crohn's disease. In: Jemec G, Revuz J, Leyden J, editors. Hidradenitis suppurativa. *Springer*, 2006; p.50-57.
13. RICHETTE P, MOLTO A, VIGUIER M *et al.* Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis -- results from a multicenter national prospective study. *J Rheumatol*, 2014;41: 490-494.
14. FIORAVANTI A, LAURAFIORI M, GUIDELLI GM *et al.* Dactylitis as a first manifestation of arthritis associated with hidradenitis suppurativa. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011;77:74-76.
15. BHALLA R, SEQUEIRA W. Arthritis associated with hidradenitis suppurativa. *Ann Rheum Dis*, 1994; 53:64-66.
16. FIMMEL S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*, 2010;2:9-16.
17. STEINHOFF JP, CILURSU A, FALASCA GF *et al.* A study of musculoskeletal manifestations in 12 patients with SAPHO syndrome. *J Clin Rheumatol*, 2002;8:13-22.
18. HSIAO JL, ANTAYA RJ, BERGER T *et al.* Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol*, 2010;146: 1265-1270.
19. BRAUN-FALCO M, KOVNERYSTYY O, LOHSE P *et al.* Pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis (PASH) -- a new autoinflammatory syndrome distinct from PAPA syndrome. *JAAD*, 2012;66:409-415.
20. 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.
21. DESSINIOTI C, KATSAMBAS A, ANTONIOU C. Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. *Clin Dermatol*, 2014;32:397-408.

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

# Besoin d'efficacité pour traiter les lésions inflammatoires de la rosacée ?

**NOUVEAU  
SOOLANTRA**  
UN TRAITEMENT TOPIQUE  
REDOUTABLE

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

**Soolantra® 10 mg/g crème – 1 application par jour**  
**Une efficacité supérieure à celle du métronidazole 7,5 mg/g crème <sup>(1,2)</sup>**

Score IGA = 3 (modéré)  
Nombre de lésions = 22

Score IGA = 1 (presque guéri)  
Nombre de lésions = 5



**INCLUSION**

**SEMAINE 16**



**Efficacité supérieure de Soolantra 1x/jour vs. métronidazole 2x/jour sur le critère principal : 83% de réduction moyen des lésions inflammatoires vs. 73,7% (p<0,001) entre l'inclusion et après 16 semaines de traitement <sup>(1,2)</sup>.**

Les profils de tolérance de l'ivermectine 10 mg/g crème et du métronidazole 7,5 mg/g crème sont similaires <sup>(2)</sup>.

Les effets indésirables <sup>(1)</sup> de Soolantra décrits ci-après ont été rapportés avec l'utilisation de Soolantra dans les études cliniques. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) : Sensation de brûlure cutanée ; Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) : irritation cutanée, prurit, sécheresse cutanée.

Photos issues de l'étude Taieb *et al.*

Objectif : Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'ivermectine crème 10 mg/g 1 x/jour vs. métronidazole crème 7,5 mg/g 2 x/jour pendant 16 semaines. Méthodologie : Etude de phase 3, randomisée, investigateur aveugle, groupes parallèles, contrôlée vs. comparateur actif. Groupe ivermectine crème 10mg/g, n=478 ; groupe métronidazole 7,5 mg/g, n=484. Critères d'inclusion : patients  $\geq 18$  ans atteints de rosacée papulo-pustuleuse modérée à sévère (IGA = 3 ou 4) et présentant 15-70 lésions inflammatoires sur le visage (papules et pustules). Critères d'évaluation : Critère principal : différence moyenne du pourcentage de lésions inflammatoires entre l'inclusion et après 16 semaines. Critères secondaires : taux de succès (% de patients avec un score IGA de 0 (clair) ou 1 (presque clair), l'IGA et la réduction du nombre de lésions inflammatoires étaient évalués à chaque visite (3,6,9,12 et 16 semaines). La tolérance était jugée à chaque visite sur les effets indésirables, les paramètres locaux de tolérance évalués sur une échelle de 4 mesurées à l'inclusion, et semaines 9 et 16. Des paramètres biologiques ont aussi été évalués.

Mentions légales disponibles sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>



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

 GALDERMA

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

(2) Taieb A, Ortonne JP, Ruzicka T, et al; Ivermectin Phase III Study Group. Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *Brit J Dermatol.* 2015;172(4):1103-1110.