

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



LE DOSSIER : Urticaires chroniques

**Effets secondaires des vaccins HPV :
mythe ou réalité ?**

**Changement de paradigme dans le psoriasis :
vers un objectif PASI 90**

Addiction solaire et cabines de bronzage

Prise en charge des vulvodynies



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. Scharzt

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

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 : 1^{er} trimestre 2016



Février 2016
Cahier 1

#249

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

7 **Éditorial**
O. Bayrou

8 **Urticaire chronique : nouveautés étiopathogéniques**
O. Bayrou

12 **Stratégie diagnostique et bilan d'une urticaire chronique**
E. Amsler

18 **Traitement de l'urticaire chronique**
A. Soria

23 **En pratique, on retiendra**

REVUES GÉNÉRALES

25 **Effets secondaires des vaccins HPV : mythe ou réalité ?**
F. Aubin, J. Moreau, F. Pelletier

29 **Changement de paradigme dans le psoriasis : vers un objectif PASI 90**
P.-A. Becherel

33 **Addiction solaire et cabines de bronzage**
A. Petit

38 **Prise en charge des vulvodynies**
F. Pelletier, E. Deveza

LIVRE

43 **The Alopecias: Diagnosis and Treatments**

Un cahier 2 "Dermatologie Esthétique N° 9" et un cahier 3 "36^e Congrès National de Médecine Esthétique et de Chirurgie Dermatologique" sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 22.

Photo de couverture
©Tharakorn@Shutterstock.

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

Éditorial

Longtemps, les dermatologues ont dit en plaisantant qu'ils préféreraient voir entrer dans leur cabinet un tigre plutôt qu'un patient atteint d'urticaire chronique. Ce temps est passé. La maladie perd progressivement de son mystère. Ses mécanismes physiopathologiques sont de mieux en mieux connus. Les dermatologues disposent à présent d'arbres diagnostiques et décisionnels fiables. Les armes thérapeutiques sont de plus en plus efficaces.

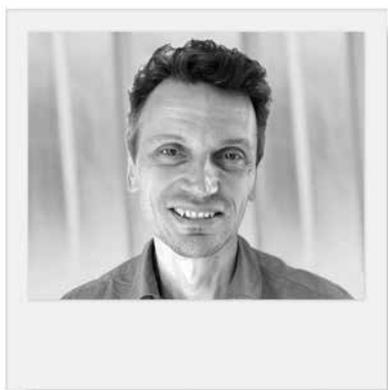
La terminologie a été revisitée depuis les dernières recommandations européennes. On ne parle plus d'urticaire chronique idiopathique, mais d'urticaire chronique spontanée. Les urticaires physiques sont regroupées dans la catégorie des urticaires inductibles.

Sur le plan physiopathologique, l'urticaire chronique est de plus en plus considérée comme une maladie auto-immune. Il a été mis en évidence des auto-anticorps IgG dirigés contre le FcεRI et les IgE, et des IgE dirigées contre des auto-antigènes. Ces auto-anticorps se sont révélés fonctionnels : ils sont susceptibles d'entraîner l'activation des mastocytes et des basophiles. La connaissance de ces mécanismes physiopathologiques permet de comprendre comment l'omalizumab soulage les patients.

La stratégie du diagnostic est parfaitement expliquée par **Emmanuelle Amsler**. Elle se poursuit en 3 étapes. La première étape – le plus souvent facile pour un dermatologue – consiste à faire le diagnostic positif d'urticaire et à différencier l'urticaire chronique spontanée des urticaires chroniques inductibles. La deuxième étape valide la chronicité qui, par définition, correspond à des urticaires d'évolution supérieure à 6 semaines. Enfin, la dernière – et aussi la plus controversée – permet de faire un bilan et de rechercher une cause. Les recommandations actuelles proposent un bilan minimal. Sauf cas particulier de certaines urticaires aiguës récidivantes et intermittentes, qui peuvent parfois être confondues avec des urticaires chroniques, les bilans allergologiques sont inutiles. Il convient toutefois de ne pas s'endormir dans une douce routine thérapeutique et de garder son sens clinique éveillé au fil de la surveillance évolutive du patient afin de dépister une éventuelle cause.

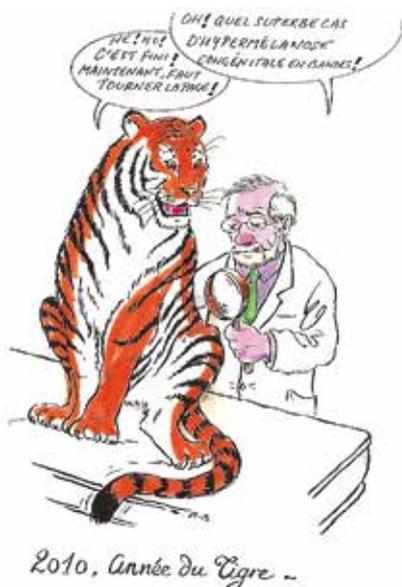
Les grands principes du traitement de l'urticaire ont bénéficié de l'arrivée de nouvelles molécules et des recommandations européennes récentes. La démarche thérapeutique est clairement présentée par **Angèle Soria**. Elle repose sur une escalade thérapeutique avec, successivement, les antihistaminiques de nouvelle génération, les antileucotriènes, puis les traitements de troisième ligne que sont l'omalizumab, le méthotrexate ou la ciclosporine.

Enfin, je tiens à remercier amicalement le docteur Alain Briot, grand dermatologue clinicien aux multiples talents, qui m'a permis de reproduire une de ses œuvres. Elle me permet d'illustrer cet éditorial qui montre que l'on peut réussir à amadouer le tigre urticaire.



→ O. BAYROU

Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.



LE DOSSIER

Urticaires chroniques

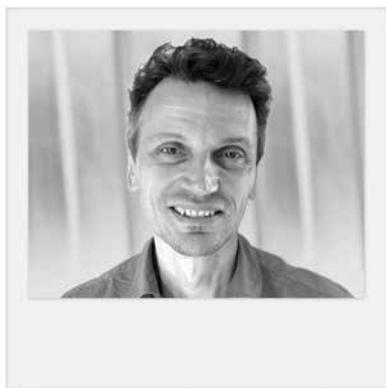
Urticaire chronique : nouveautés étiopathogéniques

RÉSUMÉ : La majorité des urticaires chroniques spontanées reposent sur un mécanisme auto-immun. Les auto-anticorps sont soit des IgE dirigées contre des auto-antigènes tels que l'ADN double brin ou la thyroperoxydase, soit des IgG dirigées contre les IgE, le FcεRI ou les deux.

L'omalizumab, en déplaçant les IgE, permet de stabiliser les mastocytes. Les anomalies auto-immunes et inflammatoires de l'urticaire chronique sont étroitement intriquées à une activation de la voie extrinsèque de la coagulation. Les D-dimères sont un marqueur de sévérité.

Les allergies au galactose-α-1,3-galactose ne sont pas responsables d'urticaire chronique, mais peuvent provoquer des tableaux trompeurs en raison de réactions retardées.

La vitamine D est souvent abaissée au cours des urticaires chroniques. Son administration peut améliorer significativement l'éruption.



→ O. BAYROU

Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Auto-immunité

De nombreuses étapes sont nécessaires avant que les mastocytes puissent être en mesure de libérer leur contenu. Les processus initiaux d'activation des mastocytes ne mènent pas systématiquement à leur dégranulation mais les préparent à cette étape ultime. Dans le schéma classique, un antigène ou un anticorps anti-IgE s'accroche à une IgE fixée sur le récepteur de haute affinité FcεRI d'un mastocyte. Cela entraîne l'agrégation des FcεRI, puis l'activation des tyrosines kinases, ainsi que l'activation et la dégranulation des mastocytes. Ce schéma classique a été reconsidéré lorsqu'on s'est aperçu qu'en l'absence d'antigène, des IgE monomériques pouvaient entraîner la différenciation, la prolifération, la survie des mastocytes, et la synthèse de médiateurs et de cytokines. Ainsi, la fixation des IgE sur les FcεRI et l'agrégation des FcεRI ne déclenchaient pas de dégranulation, mais entraînaient la synthèse de cytokines – IL-1β, IL-6 et *colony-stimulating factor 1* –, de chémokines – IL-8 (CXCL8),

CCL4 et *monocyte chemoattractant protein-1* (CCL7) – et de récepteurs pour les chémokines et les cytokines. Il s'agit donc d'une activation sans dégranulation.

Les IgE sont hétérogènes dans leur action d'activation et sur la survie des mastocytes. À une extrémité du spectre, se trouvent des IgE hautement cytokinergiques (HC). Elles induisent survie, dégranulation, adhésion, migration, et l'expression de cytokines telles que l'IL-6 et le TNF-α. À l'autre extrémité, sont présentes les IgE faiblement cytokinergiques. Les IgE hautement cytokinergiques ont de nombreuses réactivités contre des auto-antigènes : ADN simple brin ou double brin, β-galactosidase, thyroglobuline et *histamine-releasing factor*. Ces auto-anticorps sont fréquemment trouvés dans les maladies auto-immunes. En revanche, les IgE faiblement cytokinergiques ne réagissent pas avec ces auto-antigènes.

Il existe une forte association entre maladies auto-immunes et urticaire chronique [1-6]. Les patients atteints d'urticaire

chronique ont un risque multiplié par 7,7 à 28,8 de développer au moins une maladie auto-immune dans les 10 ans suivant le diagnostic. Il s'agit d'hypothyroïdie, de thyroïdite, de polyarthrite rhumatoïde, de lupus érythémateux systémique, de syndrome de Gougerot-Sjögren, de maladie cœliaque et de diabète de type 1.

Deux grands types d'auto-réactivité ont été décrits dans l'urticaire chronique. Le premier correspond à une hypersensibilité de type 2 dans la classification de Gell et Coombs. Les patients produisent des auto-anticorps IgG contre le FcεRI, les IgE, ou les deux, qui peuvent agréger les FcεRI occupés ou vides, et activer les mastocytes et les basophiles. Les IgG concernées sont des IgG1 et des IgG3. Ces IgG peuvent activer le complément C5a, qui est un stimulateur des mastocytes cutanés. Seuls les mastocytes cutanés possèdent des récepteurs pour le C5a. Les mastocytes du poumon, de l'utérus ou des amygdales en sont, eux, dépourvus. Cela explique que ces auto-anticorps activant le C5a entraînent des signes cutanés, mais pas de bronchospasme ni d'anaphylaxie. Ces auto-anticorps sont à la base du test intradermique au sérum autologue. Ce dernier est positif chez environ 45 % des patients atteints d'urticaire chronique. La présence de cette réactivité IgE est associée à des urticaires chroniques plus sévères, d'une durée plus longue et nécessitant des traitements plus puissants.

Les patients appartenant à la seconde catégorie produisent des IgE contre les auto-antigènes. Les IgE totales sont souvent élevées. Les maladies auto-immunes sont fréquentes, notamment les affections thyroïdiennes (dont la thyroïdite de Hashimoto). Les anticorps antithyroïdiens sont élevés : les anticorps anti-thyroperoxydase, en particulier, sont apparus augmentés chez 54 % des patients atteints d'urticaire chronique. Des IgE anti-ADN double brin sont également plus fréquemment retrouvées. Concernant les taux d'IgE anti-ADN double brin, aucune différence n'a été constatée entre les

patients qui avaient un test intradermique au sérum autologue et ceux pour lesquels ce test était négatif. Cela suggère que le test intradermique ne peut pas révéler la présence de tous les anticorps autoréactifs et que les IgE anti-ADN double brin et les IgE anti-thyroperoxydase peuvent activer et dégranuler les basophiles.

Ces résultats montrent que l'auto-réactivité est une des causes de l'urticaire chronique. Les IgE dirigées contre les auto-allergènes jouent un rôle important dans l'activation des mastocytes (sans dégranulation). Elles peuvent ensuite être un stimulus direct de la dégranulation des mastocytes cutanés. C'est la raison pour laquelle les traitements réduisant les auto-anticorps sont efficaces dans l'urticaire chronique. Le rituximab se lie aux lymphocytes B CD20 et diminue toutes les classes d'anticorps. Le cyclophosphamide agit sur les lymphocytes B producteurs d'auto-anticorps.

Comment fonctionne l'omalizumab dans l'urticaire chronique ?

L'omalizumab [7] peut avoir de multiples modes d'action au cours d'une maladie allergique de type 1. Il déplete les IgE libres du sang circulant et des espaces interstitiels. Il inhibe la fixation des IgE sur le FcεRI des basophiles, des mastocytes et des cellules dendritiques. Il ne peut se lier aux IgE déjà fixées au FcεRI et n'a pas d'effet direct sur le niveau des FcεRI. Néanmoins, la baisse des IgE circulantes entraîne une baisse des FcεRI sur les cellules portant ce récepteur, les rendant ainsi insensibles à la stimulation par les allergènes. L'accumulation de complexes immuns omalizumab-IgE pourrait aussi séquestrer les nouveaux allergènes. L'omalizumab peut également diminuer l'expression du récepteur de basse affinité FcεRII (CD23) sur les lymphocytes B. Les lymphoblastes B fixant les IgE et lymphocytes B mémoires pourraient être abaissés, entraînant une

baisse de production des plasmocytes sécréteurs d'IgE. Ainsi, l'omalizumab inhibe les allergènes qui activent les basophiles et les mastocytes, et la libération ultérieure de médiateurs et de cytokines inflammatoires.

Les modes d'action de l'omalizumab au cours de l'urticaire chronique dépendent du type d'auto-immunité des patients. On peut dénombrer 3 mécanismes :

- Dans le premier mécanisme, l'omalizumab peut séquestrer les monomères d'IgE pour réduire leurs effets d'activation sur les mastocytes. C'est un mécanisme particulièrement pertinent si les IgE hautement cytokinergiques sont impliquées.
- Dans le deuxième mécanisme, chez les patients ayant des auto-anticorps contre les IgE ou le FcεRI, la déplétion des IgE liées aux mastocytes et la diminution consécutive des FcεRI sur les mastocytes et les basophiles entraînent une réduction de leur état d'hyperexcitabilité.
- Dans le troisième mécanisme, chez les patients ayant des auto-anticorps IgE contre les auto-allergènes, l'inhibition de la liaison des IgE au FcεRI par l'omalizumab et la régulation négative du FcεRI représenteraient le mécanisme principal de l'omalizumab. En outre, l'accumulation de complexes immuns omalizumab-IgE pourrait séquestrer des auto-antigènes endogènes tels que la thyroperoxydase ou l'ADN double brin réagissant avec les IgE. La liaison de l'omalizumab aux IgE des lymphocytes et des cellules mémoires pourrait réduire les plasmocytes générateurs d'IgE. L'effet global est une réduction de l'axe IgE-FcεRI-mastocytes et une augmentation du seuil d'activation des mastocytes pour la dégranulation. Cette diminution de la sensibilité et l'activation mastocytaire entraînent une meilleure stabilité mastocytaire, une moindre dégranulation, une moindre libération de facteurs inflammatoires et, enfin, une diminution des signes d'urticaire.

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

Anomalies de la coagulation

Des anomalies de la coagulation [8-13] semblent participer à la pathogénie des urticaires chroniques. Elles sont étroitement intriquées avec l'inflammation et l'auto-immunité.

L'anomalie principale est une activation de la voie extrinsèque de la coagulation, qui est initiée par la libération de facteur tissulaire hyperexprimé par les éosinophiles activés. L'hyperexpression du facteur tissulaire est induite par des cytokines pro-inflammatoires : IL-6 et TNF- α . Au moins deux voies d'activation des éosinophiles sont possibles et pourraient dépendre du type d'auto-anticorps présent chez le patient urticarien.

Premièrement, les éosinophiles pourraient être activés par l'intermédiaire d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de basse affinité aux IgE, Fc ϵ RII. Pour certains auteurs, ces auto-anticorps seraient présents chez plus de 70 % des patients atteints d'urticaire chronique. Les éosinophiles activés libèrent la *major basic protein* (MBP) qui, en retour, entraîne la dégranulation des mastocytes.

Deuxièmement, les éosinophiles pourraient être activés après stimulation des mastocytes par les auto-anticorps contre le Fc ϵ RI ou les IgE libérant les médiateurs et cytokines inflammatoires : IL-5, TNF- α , PAF et éotaxine. Le résultat de l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation est la formation de thrombine. Celle-ci augmente la perméabilité vasculaire et est un puissant inducteur de la dégranulation mastocytaire par l'intermédiaire de l'activation des *protease-activated receptors* (PAR). Au cours de l'urticaire chronique, on constate une augmentation des marqueurs de la coagulation : le fragment F1+2 de la prothrombine, le facteur VII activé et les D-dimères. Les D-dimères sont un produit de la dégradation de la fibrine et sont libérés dans le sang après

la lyse du thrombus. Ils sont corrélés à la sévérité de l'urticaire.

La conséquence de ces découvertes a été thérapeutique. Des anticoagulants ont été tentés par certaines équipes. L'héparine, en association avec l'acide tranexamique, a pu être efficace dans des urticaires chroniques résistantes aux antihistaminiques avec D-dimères élevés. L'acide tranexamique est utilisé avec succès dans les angioedèmes, mais n'a pas été efficace seul sur l'urticaire dans une étude contrôlée. La warfarine a amélioré les signes de 6/8 patients résistants aux antihistaminiques dans une petite étude randomisée en double aveugle.

Allergie au galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) : une cause ignorée d'urticaire chronique ?

Le galactose- α -1,3-galactose (α -Gal) est un oligosaccharide fortement exprimé sur les glycoprotéines des mammifères non primates (bovins, ovins, porcins, équins, caprins, lapins...). Il est absent chez l'homme, les grands singes, les oiseaux, les poissons, les reptiles et les amphibiens.

Les IgE contre α -Gal sont responsables de deux grands types de manifestations [14-18] : des anaphylaxies au cétuximab et des allergies alimentaires retardées aux viandes. Le cétuximab est un anticorps monoclonal IgG1 chimérique souris/homme. Il est dirigé contre l'*epidermal growth factor* (EGF), et est utilisé dans les cancers digestifs et ORL. Les manifestations anaphylactiques surviennent dans les 20 minutes suivant la première injection. L' α -Gal est présent sur le Fab et le Fc, mais seule la partie murine Fab réagit avec les IgE α -Gal.

Les allergies aux viandes de mammifères ont la particularité d'être parfois très tardives (en moyenne 4 à 6 heures, parfois 9 à 12 heures), pouvant rendre difficile un diagnostic rétrospectif. Les formes les

plus retardées sont observées avec les viandes, le lait ou la gélatine. Des formes beaucoup plus précoces sont observées avec les rognons de porc. L'allergie se manifeste par une urticaire généralisée, un angioedème, des signes digestifs ou une anaphylaxie. La présence de cofacteurs (effort, alcool, AINS, bêta-bloquants, inhibiteur de l'enzyme de conversion, sartans) explique le caractère non systématique des manifestations pour un même aliment. Dans la grande majorité des cas, la sensibilisation contre α -Gal semble être liée à une morsure de tiques (*Ixodes ricinus* en Europe). Le risque est d'autant plus grand que la morsure a provoqué une réaction locale inflammatoire persistant plusieurs semaines.

Il a été rapporté l'observation d'un patient américain taxidermiste et chasseur qui présentait une dermatose étiquetée urticaire chronique depuis 2 ans. Il avait des taux d'IgE α -Gal élevés. L'urticaire a disparu après suppression des viandes de bœuf et de porc. Curieusement, les viandes de gibier étaient bien tolérées. Une récurrence d'urticaire est néanmoins apparue quand il s'est servi d'un grill qui avait été préalablement utilisé pour cuisiner du bœuf. Toutefois, en lisant bien l'observation, on a l'impression que ce patient souffre plus d'une urticaire aiguë intermittente et récidivante que d'une véritable urticaire chronique [19].

Après cette observation, et afin de savoir si la sensibilisation allergique contre α -Gal pouvait être une cause ignorée d'urticaire chronique, une équipe germano-suédoise a recherché les IgE α -Gal chez 83 patients atteints d'urticaire chronique modérée à sévère évoluant depuis en moyenne 2,9 ans. Les IgE α -Gal étaient indétectables chez 96 % d'entre eux. Ceux qui étaient positifs avaient des taux bas. À l'interrogatoire, aucun n'avait de réactions précoces ou retardées après l'ingestion de viandes. L'allergie contre α -Gal ne semble donc pas être une cause d'urticaire chronique, mais elle doit être connue en raison de ses manifestations

retardées qui peuvent mener à un faux diagnostic d'urticaire chronique [20].

Vitamine D

La vitamine D [21-24] est connue pour avoir des effets immunomodulateurs. Sa carence joue probablement un rôle important dans l'apparition des maladies allergiques. Une étude américaine avait montré que l'on vendait plus de stylos auto-injectables d'adrénaline dans les États du Nord que dans ceux du Sud. L'exposition solaire semblait être le facteur prédominant. Quelques études ont montré des taux significativement plus bas de vitamine D chez les patients atteints d'urticaire chronique. Une étude coréenne a ainsi montré que les patients atteints d'urticaire chronique dont les taux de vitamine D étaient particulièrement bas (< 10 ng/mL) avaient des formes plus sévères et plus longues, ainsi qu'une plus forte proportion de positivité du test intradermique au sérum autologue. Une étude turque a également montré des taux significativement plus bas de vitamine D chez les patients atteints d'urticaire chronique. Les patients qui avaient des taux bas (< 30 ng/mL) ont reçu pendant 12 semaines 300 000 UI de vitamine D3 chaque mois. Ils ont constaté une amélioration significative de l'UAS4 (*urticaria activity score*) et de la qualité de vie au 3^e mois.

Enfin, une équipe américaine a réalisé une étude randomisée en double aveugle chez 42 patients atteints d'urticaire chronique. Ces derniers ont reçu, pendant 12 semaines, soit une forte dose de vitamine D3 (4 000 UI), soit une faible dose (600 UI). Au 3^e mois, on a constaté une diminution significative de 40 % de l'*urticaria severity score* dans le groupe "forte dose", mais pas dans le groupe "faible dose". Aucun effet secondaire n'a été rapporté. Toutefois, les auteurs ont reconnu que leur étude comportait un biais de recrutement, car il y avait une surreprésentation des femmes caucasiennes en surcharge pondérale.

Les éventuels mécanismes d'action de la vitamine D sont inconnus. Il existe des récepteurs à la vitamine D sur la plupart des cellules immunologiques : T, lymphocytes B, neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques. La vitamine D inhibe la migration des cellules dendritiques et diminue de nombreux médiateurs de l'inflammation : IL-6, IL-12, IL-23, protéine C réactive, TNF- α et IgE. Par l'intermédiaire des cellules dendritiques, la vitamine D induit la transformation de T CD4+ en T régulateurs sécréteurs d'IL-10 susceptibles de supprimer l'inflammation cutanée.

Bibliographie

- SAINI SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2014;34:33-52.
- ALTMAN K, CHANG C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013;45:47-62.
- STITT JM, DRESKIN SC. Urticaria and autoimmunity: where are we now? *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013;13:555-562.
- KONSTANTINOVA GN, ASERO R, FERRER M *et al.* EAAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy*, 2013;68:27-36.
- PAN XF, GU JQ, SHAN ZY. The prevalence of thyroid autoimmunity in patients with urticaria: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 2015;48:804-810.
- DI LORENZO G, LETO-BARONE MS, LA PIANA S *et al.* Chronic spontaneous urticaria: an autoimmune disease? A revision of the literature. *Clin Exp Med*, 2013;13:159-164.
- CHANG TW, CHEN C, LIN CJ, METZ M *et al.* The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:337-342.
- TEDESCHI A, KOLKHIR P, ASERO R *et al.* Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. *Allergy*, 2014;69:683-691.
- ASERO R, TEDESCHI A, MARZANO AV *et al.* Chronic spontaneous urticaria: immune system, blood coagulation, and more. *Expert Rev Clin Immunol*, 2015;1-3. [Epub ahead of print]
- CUGNO M, ASERO R, TEDESCHI A *et al.* Inflammation and coagulation in urticaria and angioedema. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012;10:653-658.
- CUGNO M, TEDESCHI A, BORGHI A *et al.* Activation of Blood Coagulation in Two

Prototypic Autoimmune Skin Diseases: A Possible Link with Thrombotic Risk. *PLoS One*, 2015;10:e0129456.

- CHUA SL, GIBBS S. Chronic urticarial responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol*, 2005;153:216-217.
- SPRING P, ANGELLO-SCHERRER A, BIGLIARDI P. Chronic idiopathic urticaria successfully treated by anticoagulant drugs. *Eur J Dermatol*, 2012;22:788-790.
- STEINKE JW, PLATTS-MILLS TA, COMMINS SP. The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:589-596.
- COMMINS SP, JERATH MR, COX K *et al.* Delayed anaphylaxis to alpha-gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int*, 2016;65:16-20.
- PLATTS-MILLS TA, SCHUYLER AJ, HOYT AE *et al.* Delayed Anaphylaxis Involving IgE to Galactose-alpha-1,3-galactose. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2015;15:12.
- BERG EA, PLATTS-MILLS TA, COMMINS SP. Drug allergens and food--the cetuximab and galactose-alpha-1,3-galactose story. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014;112:97-101.
- BEAUDOUIN E, THOMAS H, NGUYEN-GROSJEAN VM *et al.* Allergie à galactose-alpha-1,3 galactose (α -Gal) : une observation singulière et revue bibliographique. *Revue française d'allergologie*, 2015;55:492-497.
- GHAHRAMANI GK, TEMPRANO J. Tick bite-related meat allergy as a cause of chronic urticaria, angioedema, and anaphylaxis in endemic areas. *Int J Dermatol*, 2015; 54:e64-65.
- MAURER M, CHURCH MK, METZ M *et al.* Galactose- α -1,3-Galactose Allergy Is Not a Hitherto Unrecognized Cause of Chronic Spontaneous Urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*, 2015;167:250-252.
- RORIE A, POOLE JA. Vitamin D supplementation: a potential booster for urticaria therapy. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014; 10:1269-1271.
- WOO YR, JUNG KE, KOO DW *et al.* Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Ann Dermatol*, 2015;27:423-430.
- OGUZ TOPAL I, KOCATURK E, GUNGOR S *et al.* Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? *J Dermatol Treat*, 2016;27:163-166.
- RORIE A, GOLDNER WS, LYDEN E *et al.* Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014;112:376-382

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

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

Stratégie diagnostique et bilan d'une urticaire chronique

RÉSUMÉ : L'urticaire chronique est une maladie fréquente, correspondant par définition à une urticaire évoluant depuis plus de 6 semaines. On distingue les urticaires chroniques spontanées des urticaires inducibles, anciennes urticaires physiques. Le diagnostic de la maladie est avant tout clinique. Il repose sur un interrogatoire détaillant les circonstances de survenue, et sur un examen clinique dermatologique et extradermatologique. Le bilan de base comporte NFS, plaquettes, VS ou CRP. Il sera complété si besoin en fonction de points d'appels cliniques, si la maladie est sévère et/ou de durée prolongée, et/ou résistante au traitement antihistaminique usuel et, bien sûr, en cas d'anomalie du bilan de base.



→ E. AMSLER
Service de Dermatologie et
Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

L'urticaire chronique (UC) est une maladie dermatologique fréquente correspondant par définition à une urticaire évoluant depuis plus de 6 semaines. Les recommandations européennes récentes ont simplifié la classification des urticaires en distinguant, d'un côté, les urticaires chroniques spontanées (UCS) – anciennes urticaires chroniques idiopathiques, représentant plus de 75 % des UC – et, de l'autre, les urticaires inducibles – anciennes urticaires physiques – selon la présence de facteurs déclenchants [1, 2]. Parmi les urticaires inducibles, on distingue le dermatographisme, l'urticaire au froid, l'urticaire au chaud, l'urticaire retardée à la pression (URP), l'urticaire solaire et l'urticaire vibratoire. L'urticaire cholinergique, l'urticaire de contact et l'urticaire aquagénique sont elles aussi classées parmi les urticaires inducibles [1]. En pratique, il n'est pas rare qu'une urticaire inducible soit associée à une UCS, tout particulièrement l'urticaire retardée à la pression et le dermatographisme. De même, plusieurs urticaires inducibles peuvent coexister chez un même patient.

L'incidence exacte de l'UC n'est pas connue, mais le chiffre de 1 % est en

général avancé dans la littérature. Cliniquement, l'UC peut se présenter sous forme de plaques isolées dans 50 % des cas (**fig. 1**) ou associées à des épisodes d'angioœdèmes dans 40 % des cas. Dans 10 % des cas, l'UC se présente sous forme d'angioœdèmes isolés (**fig. 2**) [2]. Dans ces cas de figure, il est tout particulièrement important d'éliminer



FIG. 1 : Plaques d'urticaire.

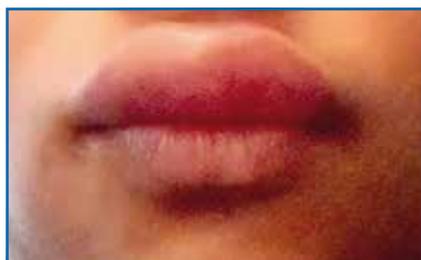


FIG. 2 : Angioedème de la lèvre supérieure.

les diagnostics différentiels que sont les angioedèmes bradykiniques.

Le diagnostic d'une urticaire chronique est un diagnostic clinique reposant avant tout sur l'interrogatoire et les données de l'examen clinique. Il peut se résumer en 3 grandes étapes, artificiellement séparées ici :

- valider le diagnostic d'urticaire et distinguer les urticaires inducibles des urticaires spontanées ;
- valider la chronicité ;
- réaliser un bilan de base ou éventuellement orienté permettant tout à la fois de trouver rarement une cause et d'éliminer d'éventuels diagnostics différentiels.

1. Première étape : diagnostiquer l'urticaire

Il n'est, en général, pas problématique pour un dermatologue de diagnosti-

quer l'urticaire superficielle devant des papules prurigineuses mobiles et fugaces, durant classiquement moins de 24 heures. De même, l'urticaire profonde, ou angioedème, sera facilement diagnostiquée devant des gonflements, avec sensation de tension plus que de prurit, de durée classique variable selon les auteurs, mais inférieure à 72 heures [2]. Le distinguo entre urticaire chronique spontanée et inducible est important, sachant que les deux formes peuvent être associées chez un même malade. La durée des plaques elle-même serait un indicateur de leur origine (fig. 3) [3]. Ainsi, à l'exclusion des urticaires retardées à la pression, les lésions d'urticaire inducible durent en général moins de 1 heure. Les lésions évoluant sur plus de 24 heures doivent faire se poser la question d'une vascularite et conduire à réaliser une biopsie cutanée. Le caractère fugace des plaques fait que, bien souvent, lors de la consultation, le patient peut être indemne de toute lésion. Le recours aux photos est d'une très grande aide en permettant d'un coup d'œil de valider le diagnostic d'urticaire ou, au contraire, de l'éliminer.

Quelques questions d'interrogatoire sur les circonstances déclenchantes permettent d'évoquer les urticaires induc-

tibles. Ce diagnostic pourra ensuite être confirmé par des tests simples. Il est décrit dans la littérature des appareillages spécifiques qui sont finalement rarement disponibles en pratique. L'avantage de ces derniers réside dans leur caractère reproductible et surtout la possibilité de déterminer précisément un seuil de déclenchement.

L'urticaire au froid sera évoquée en cas de manifestation après une baignade, mais il faut savoir également l'évoquer face à des manifestations survenant aux extrémités (nez, joues, oreilles, mains) l'hiver, ou en cas d'exposition au vent ou à l'humidité, voire devant des circonstances plus inhabituelles comme le gonflement des doigts au contact d'un bol de lait froid. L'importance n'est pas tant une température seuil qu'une différentielle thermique. Lors d'un bain, les manifestations peuvent être sévères, conduisant au malaise avec le risque de noyade. Il existe aussi, chez certains patients, des manifestations oropharyngées lors de l'ingestion d'aliments froids ou glacés. Le test au glaçon est de réalisation simple : il consiste à poser un glaçon sur l'avant-bras, au travers d'un sac en plastique, pendant 5 minutes, durée qui peut être portée jusqu'à 20 minutes. L'urticaire apparaît en général lors du réchauffage de la peau (fig. 4). En cas de négativité, ce test peut être complété par un test d'immersion de la main, puis de l'avant-bras, dans une baignoire d'eau entre 5 et 10 °C pendant 10 minutes [4].

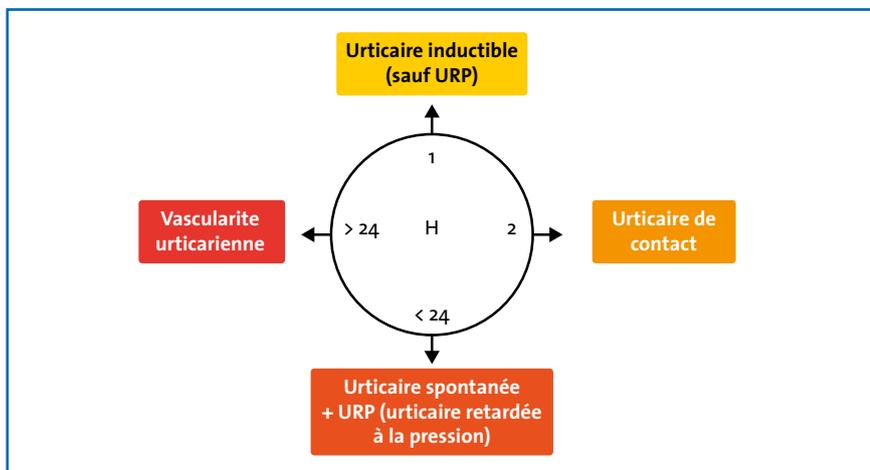


FIG. 3 : (d'après 3).



FIG. 4 : Test au glaçon.

LE DOSSIER

Urticaires chroniques



FIG. 5 : Test à la pression (photo Dr Mathelier-Fusade).

L'urticaire retardée à la pression va se manifester par des gonflements inflammatoires, souvent plus douloureux que prurigineux, se produisant entre 4 et 8 heures après une pression de la peau. Il faut savoir l'évoquer devant des gonflements des épaules suite au port d'un sac lourd, mais aussi aux fesses lors d'une station assise prolongée sur une surface dure, ou aux extrémités, paumes et plantes, dans des professions manuelles ou lors de marches prolongées. Le test à la pression consiste à appliquer une pression, en général le port d'un sac de 7 kg sur l'épaule, la cuisse ou l'avant-bras, pendant 20 minutes (**fig. 5**). La lecture est effectuée par le patient dans les heures qui suivent.

Le dermographisme est très facilement évoqué à l'interrogatoire, les lésions se présentant comme des griffures. Il est fréquent que le patient le signale après la douche du fait de l'impact du jet, lors du séchage énergique à la serviette, ou bien encore sur les zones de frottement des vêtements (ceinture, bretelles...). Il est systématiquement recherché à l'examen clinique en frottant la peau avec une pointe mousse.

L'urticaire cholinergique apparaît soit lors d'un effort physique, soit lors d'une circonstance de stress ou d'émotion

forte, ou bien encore lors d'un bain ou d'une douche chaude. L'aspect clinique est caractéristique, se présentant sous forme de petites papules sur un fond érythémateux (**fig. 6**). La répétition systématique, passé un certain seuil d'intensité d'effort, permet d'éliminer une anaphylaxie alimentaire d'effort qui, elle, nécessite la conjonction d'un effort physique après la consommation d'un aliment auquel le patient est sensibilisé, avec éventuellement d'autres cofacteurs. Un effort physique pendant 15 minutes après le début de la sudation permet en général de déclencher les manifestations si l'on a encore des doutes sur le diagnostic à l'issue de l'interrogatoire. Il est recommandé, dans la littérature, d'effectuer en premier un test d'effort complété ensuite d'un bain chaud à 42 °C pendant 15 minutes... Mais encore faudrait-il que les consultations soient équipées de baignoire [4]!

L'urticaire aquagénique est évoquée devant la survenue de plaques au contact de l'eau, quelle que soit sa température. Le test à la compresse imbibée d'eau à 37 °C degrés pendant 20 minutes permet de confirmer le diagnostic.



FIG. 6 : Urticaire cholinergique.

L'urticaire au chaud est rarement individualisée. Il est en revanche très fréquent que les patients se disent aggravés par la chaleur et, à l'inverse, améliorés par le froid, sans qu'il s'agisse d'authentiques urticaires au chaud. Si besoin, un test consistant à appliquer sur l'avant-bras un tube en verre rempli d'eau à 45 °C pendant 5 minutes peut l'objectiver.

L'urticaire solaire est déclenchée par les UV. Le diagnostic sera confirmé par la réalisation de phototests.

L'angioœdème vibratoire est un phénomène rare, qui sera évoqué dans des circonstances particulières: marteau-piqueur, VTT de descente, etc. Ce diagnostic peut être confirmé au moyen d'un appareillage spécifique.

Les circonstances de survenue très particulière des urticaires de contact rendent l'évocation du diagnostic assez facile dès l'interrogatoire. Le délai d'apparition très court après le contact et l'évolution rapide (moins de 2 heures) des symptômes sont caractéristiques. Les urticaires de contact peuvent être allergiques (comme, par exemple, avec le latex) ou non allergiques (comme dans le cas du contact avec les orties). Si besoin, un *open test* à lecture à 20 minutes, complété d'un *prick test* en cas de négativité et éventuellement d'un dosage d'IgE spécifiques, permettront de confirmer le diagnostic.

Dès cette première étape, on recherchera les circonstances éventuelles de déclenchement des poussées de la maladie, au premier rang desquelles les prises médicamenteuses – particulièrement l'aspirine et les AINS, qui concernent entre 20 et 30 % des patients atteints d'UC – mais également les infections, le stress ou des facteurs psychogènes.

À l'interrogatoire, quelques questions simples portant sur la présence de douleurs osseuses ou articulaires, l'existence d'épisodes de fièvre inexpliquée, d'altéra-

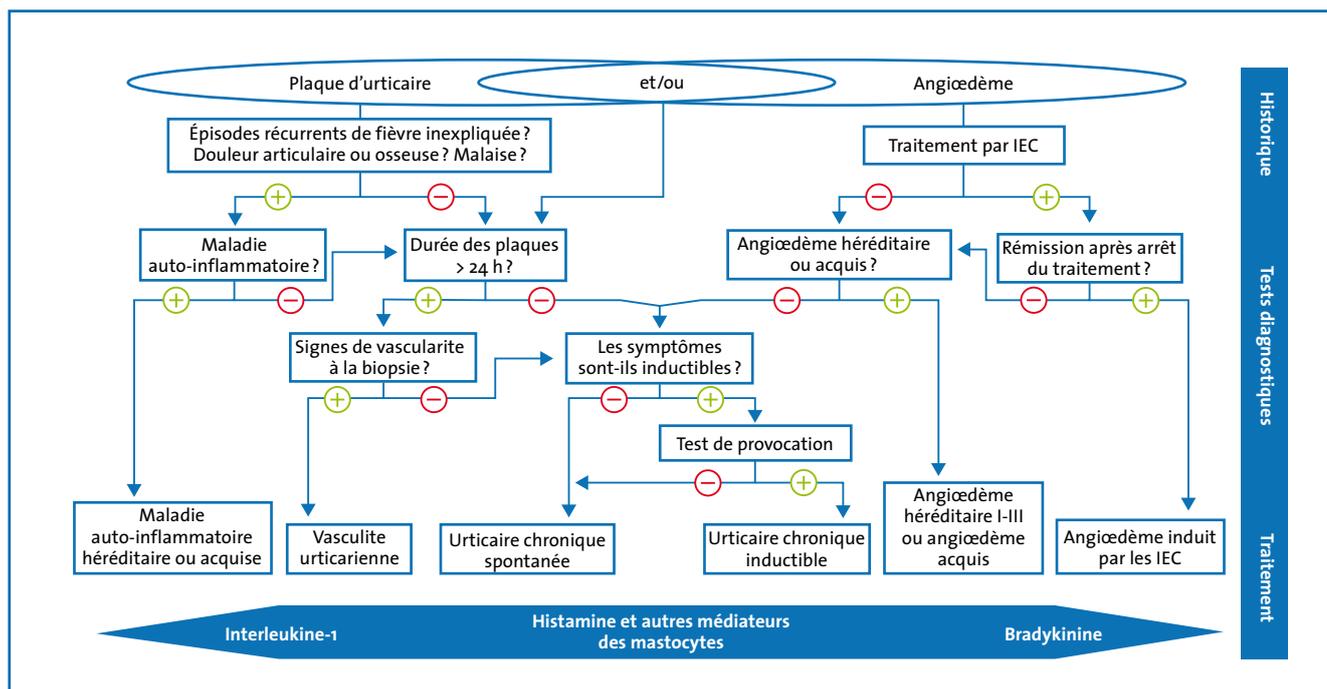


FIG. 7: (d'après [2]).

tion de l'état général permettront d'envisager des diagnostics différentiels (fig. 7). L'examen clinique dermatologique et extradermatologique vient compléter l'interrogatoire.

2. Deuxième étape: valider la chronicité

Cette étape est très facile dans les formes d'UC quotidienne ou quasi quotidienne à partir du moment où l'évolution dépasse 6 semaines. En pratique, il n'est pas rare de "pressentir" la chronicité lorsque l'on est face à une urticaire aiguë évoluant, par exemple, depuis 3 à 4 semaines. Le diagnostic d'UC sera conforté par la recherche à l'interrogatoire d'antécédents de périodes d'urticaire chronique au cours de la vie.

Les formes intermittentes ou récurrentes ne sont pas rares et il faut savoir évoquer ce diagnostic devant des poussées d'urticaire à répétition, ces dernières ne dépassant pas 6 semaines. Dans ce cas de figure, surtout si les poussées ne

durent que quelques heures, la question d'une origine allergique se pose. L'interrogatoire policier détaillant les circonstances de survenue est alors ici particulièrement important.

3. Troisième étape: réalisation d'un bilan

Ce bilan permet tout à la fois de rechercher une cause sous-jacente et d'éliminer les diagnostics différentiels. Dans plus de 90 % des cas d'UCS, le bilan ne permet pas de mettre en évidence une cause sous-jacente [5]. Il n'est plus à l'ordre du jour de réaliser des bilans très exhaustifs face à une UC, la Conférence de consensus française de 2003 ayant déjà clarifié et allégé le bilan à réaliser face à une UC [6]. Les recommandations européennes de 2013 sont sensiblement sur la même ligne [1].

Dès l'interrogatoire et l'examen clinique, on ne pourra que tiquer devant des plaques atypiques, de durée prolongée ou laissant d'éventuelles séquelles

pigmentées, ou bien encore devant l'absence de prurit. Cela conduira à réaliser une biopsie cutanée pouvant mettre en évidence une urticaire neutrophilique, une vascularite, etc. L'urticaire chronique est une pathologie beaucoup plus fréquente que les éventuels diagnostics différentiels tels que les vascularites hypocomplémentémiques de Mac Duffy, le syndrome de Schnitzler ou encore la maladie de Still de l'adulte [7].

Le bilan de routine recommandé par les Recommandations européennes comporte NFS, plaquettes, VS ou CRP [1]. Cela est très superposable aux recommandations de la Conférence de consensus française de janvier 2003, laquelle proposait de ne faire aucun bilan en première intention en l'absence d'orientation clinique et NFS, plaq, VS, CRP et anticorps anti-TPO en bilan de base [6]. Des examens plus larges ne sont recommandés qu'en cas de maladie sévère et/ou de durée prolongée et/ou ne répondant pas au traitement usuel et/ou si découverte d'anomalie au bilan de base (syndrome inflammatoire, hyper-

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

éosinophilie...). Le bilan élargi listé dans les Recommandations européennes, à adapter au cas de figure, comporte la recherche de maladies infectieuses (dont une infection à *Helicobacter pylori*), d'une allergie IgE médiée (de type 1), d'auto-anticorps, d'hormones thyroïdiennes et auto-anticorps anti-thyroïde, de tests cutanés dont les tests de détection des urticaires physiques, du dosage de tryptase, un test au sérum autologue et la réalisation d'une biopsie cutanée [1]. La **figure 8** reprend toute la démarche diagnostique et le bilan à réaliser face à une urticaire [2].

L'électrophorèse des protéines n'est pas citée dans ce bilan, elle trouve néanmoins sa place pour diagnostiquer un syndrome de Schnitzler. Celui-ci sera évoqué chez un sujet de plus de 40 ans présentant un rash urticarien en cas de présence de fièvre, de douleurs musculaires, osseuses ou articulaires, d'altération de l'état général, d'adénopathies, d'hépatosplénomégalie, d'hyperleucocytose et/ou syndrome inflammatoire, de gammopathie monoclonale et d'un infiltrat neutrophilique à la biopsie cutanée [8]. Un score diagnostic associant critères majeurs et mineurs a été proposé [8].

La prévalence des anticorps anti-thyroïde est retrouvée, selon les études, entre 4,6 et 30,7 % pour les anti-TPO et entre 1,06 et 42,6 % pour les anti-thyroglobuline [9]. Une étude cas-témoins récente retrouve des anticorps anti-thyroïde positifs chez 26,8 % des patients comparés à 2,5 % des témoins, ainsi qu'une dysfonction thyroïdienne chez 14,5 % des patients comparativement là encore à 2,5 % des témoins [8]. Le mécanisme reliant auto-immunité de la thyroïde et UC n'est pas élucidé, cependant cela va dans le sens du caractère auto-immun d'environ 45 % des UC [2].

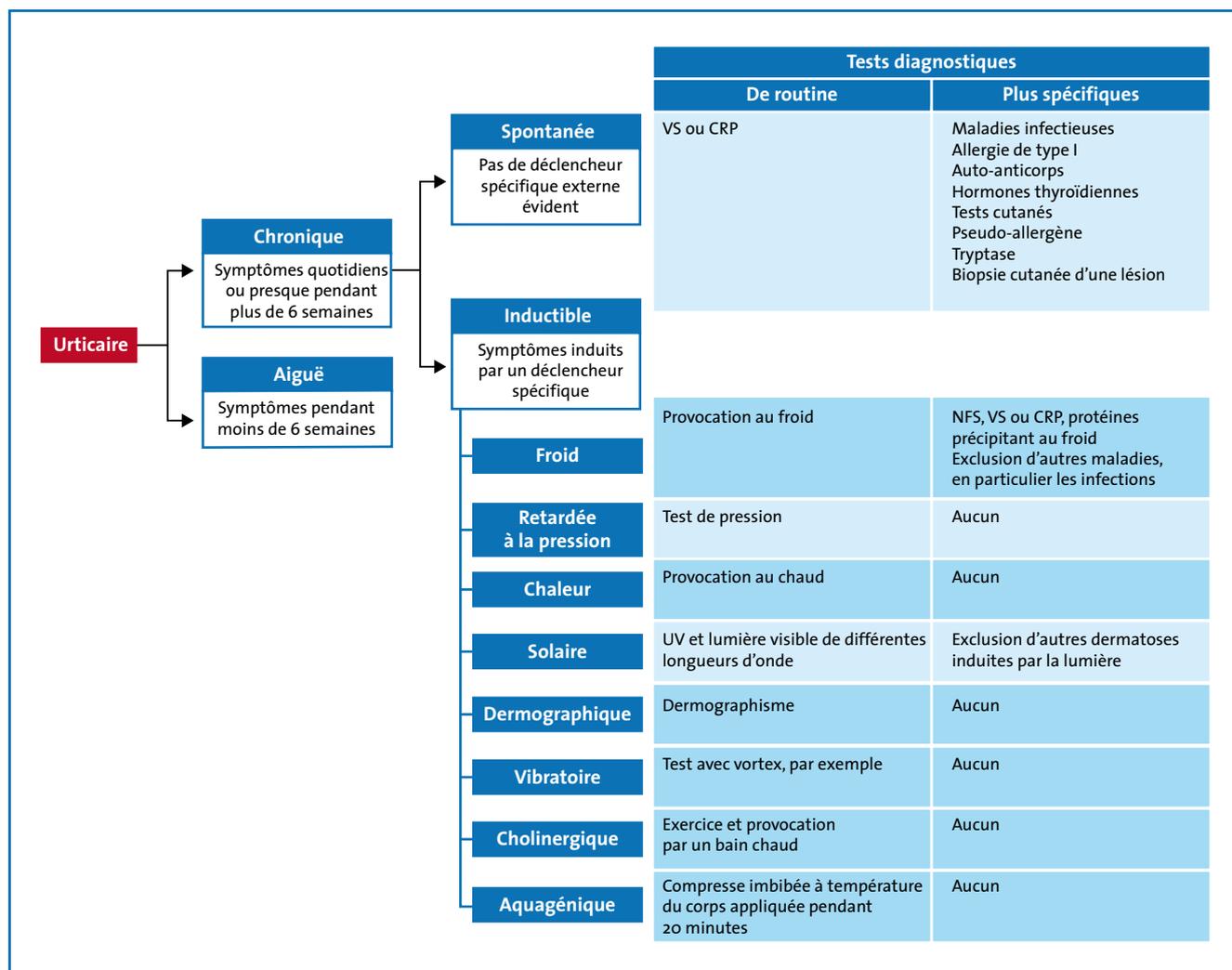


FIG. 8 : (d'après [1, 2]).

Le test au sérum autologue serait positif chez 40 à 67 % des malades. Il n'est pas réalisé en routine mais réservé à des études, son intérêt dans la prise en charge en pratique des malades restant discutable [2].

Pour ce qui est de l'allergie, souvent évoquée à tort par les patients, voire par les médecins, il reste exceptionnel de diagnostiquer une allergie IgE médiée devant une urticaire chronique continue. Tout au plus faudra-t-il se poser la question devant des urticaires intermittentes, l'interrogatoire permettant en général d'éliminer le diagnostic sans avoir recours à la réalisation de tests. Rappelons que le dermographisme rend les tests ininterprétables et que leur réalisation requiert l'arrêt de tout anti-H1 pendant plusieurs jours, ce qui est le plus souvent irréalisable car déclenchant fréquemment une poussée de la maladie.

Concernant les infections, *Helicobacter pylori* (HP) est cité sans que le lien avec l'UC ne soit très clair dans la littérature. Une méta-analyse toute récente conclut à une association faible entre HP et UC avec un *odds ratio* calculé à 1,36 [10]. En pratique, la recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* peut être effectuée en cas de manifestations cliniques évocatrices. Une revue de la littérature s'est intéressée au lien entre infection parasitaire et urticaire chronique. Elle conclut, sans surprise, que les infections parasitaires ne sont pas une cause habituelle d'UCS et que le lien ne peut être fait que si l'éradication du parasite conduit à la rémission de l'urticaire. Le rôle d'une parasitose peut être évoqué face à une UCS devant la présence de symptômes gastro-intestinaux, en cas d'antécédent d'infection parasitaire, de notion de voyages à l'étranger et de présence d'une hyperéosinophilie inexplicite [5].

Face à des angioedèmes isolés, la question des médicaments inducteurs, au premier rang desquels les IEC mais aussi

les sartans, doit être posée et l'arrêt proposé au profit d'une autre classe pharmacologique. En parallèle, le dosage du complément et de l'inhibiteur de C1 estérase qualitatif et quantitatif sera réalisé. Cependant, dès l'interrogatoire, quelques questions vont permettre de se faire une idée sur l'origine plutôt histaminique ou bradykinique des angioedèmes : l'association à des plaques d'urticaire même si le dogme de l'absence d'urticaire dans les angioedèmes bradykiniques est remis en question, la durée d'évolution de l'œdème, les antécédents familiaux d'angioedèmes, la présence d'épisodes de douleurs abdominales inexplicites ou d'atteinte laryngée grave... (fig. 7).

Face à une urticaire inductible isolée, aucun examen de routine n'est recommandé, hormis dans le cas des urticaires au froid pour lesquels la recherche des protéines précipitant au froid et la recherche d'infections sont associées au bilan de routine en vue d'éliminer les urticaires au froid secondaires. L'absence de réponse au traitement antihistaminique continu amènera elle aussi à se poser des questions quant au diagnostic après, bien sûr, s'être assuré de la bonne observance du traitement.

Pour conclure, l'urticaire chronique reste une maladie fréquente, de diagnostic facile, survenant chez des sujets le plus souvent jeunes et en bonne santé ayant des bilans rigoureusement normaux. Un bon interrogatoire, un examen clinique dermatologique et général complété d'un bilan de routine simple sont en général suffisants. Une évolution prolongée de la maladie, des points d'appels cliniques, des anomalies sur le bilan de base ou l'absence de réponse au traitement antihistaminique usuel inciteront à élargir le bilan de façon orientée.

Bibliographie

1. ZUBERBIER T, ABERER W, ASERER R *et al.* The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diag-

nosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014; 69:868-887.

2. GIMÉNEZ-ARNAU AM, GRATTAN C, ZUBERBIER T *et al.* An individualized diagnostic approach based on guidelines for chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29(Suppl 3):3-11.
3. WELLER K, ZUBERBIER T, MAURER M. Chronic urticaria: tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29(Suppl 3):38-44.
4. DU THANH A. Urticaires inductibles et urticaires chroniques spontanées. *Annales de dermatologie et vénéréologie*, 2014;141S3: 570-579.
5. KOLKHIR P, BALAKIRSKI G, MERK HF *et al.* Chronic spontaneous urticaria and internal parasites - a systematic review. *Allergy*, 2016; 71:308-22.
6. Consensus conference. Management of chronic urticaria. Anaes; Société Française de Dermatologie; Association des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue Française; Association Nationale de Formation Continue en Allergologie; Collège des Enseignants de Dermatologie de France; Collège National des Généralistes Enseignants; Fédération Française de Formation Continue en Dermatovénéréologie; Groupe d'Études et de Recherche en Dermato-Allergologie; Société Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique; Société Française d'Immunologie; Société Française de Pédiatrie; Société Nationale Française de Médecine Interne. *Arch Pediatr*, 2003;10:1121-1129.
7. DOUTRE MS. Systemic urticaria in 2014. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141 Suppl 3:S580-585.
8. SIMON A, ASLI B, BRAUN-FALCO M *et al.* Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. *Allergy*, 2013; 68:562-568.
9. DÍAZ-ÁNGULO S, LÓPEZ-HOYOS M, MUÑOZ CACHO P *et al.* Prevalence of thyroid autoimmunity in spanish patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study involving 343 subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. doi: 10.1111/jdv.12979. [Epub ahead of print]
10. GU H, LI L, GU M *et al.* Association between *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Urticaria: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract*, 2015;2015:486974. doi:10.1155/2015/486974. [Epub 2015 Mar 16].

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

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

Traitement de l'urticaire chronique

RÉSUMÉ : En plus du contrôle des facteurs favorisants et de la prise en compte du retentissement de l'urticaire chronique (UC) sur la vie quotidienne des patients, un traitement de fond adapté doit être institué. Aucun traitement curatif n'est actuellement disponible dans l'urticaire chronique. La majorité des patients atteints d'UC répond aux traitements antihistaminiques anti-H₁.

Les antihistaminiques anti-H₁ de 2^e génération prescrits en continu sont la base du traitement de l'UC. Initialement prescrits à posologie AMM (1 comprimé/jour), ils peuvent être rapidement augmentés (jusqu'à 4 comprimés/jour) en cas de mauvaise réponse. En cas d'échec, l'ajout d'un antileucotriène (montélukast: Singulair®) peut être essayé.

En 3^e ligne de traitement, plusieurs thérapeutiques sont possibles: le méthotrexate, la ciclosporine ou l'omalizumab. Ces traitements doivent être associés aux antihistaminiques. L'omalizumab à 300 mg/semaine en injection sous-cutanée reste le seul à avoir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication; il est d'initiation hospitalière.



→ **A. SORIA**

Service de Dermatologie et Allergologie, Hôpital Tenon; UPMC Sorbonne Universités; Inserm, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Cimi-Paris), UMR 1135, PARIS.
Membre du Groupe Urticaire de la Société Française de Dermatologie.

Les traitements utilisés dans l'urticaire chronique (UC) spontanée (UCS) ou inducible (UCI) sont uniquement suspensifs; actuellement, aucun traitement curatif n'a fait la preuve de son efficacité dans l'UC.

Traitements disponibles

1. Les antihistaminiques

>>> Les antihistaminiques anti-H₁

Ceux de 2^e génération sont plus sélectifs et ont moins d'effets cholinergiques et sédatifs que les antihistaminiques anti-H₁ de 1^{re} génération; ils sont le traitement de choix dans l'urticaire. Ce traitement est uniquement symptomatique. Entre 45 et 80 % des urticaires chroniques sont améliorées par les antihistaminiques selon les études [1]. Une méta-analyse récente sur les antihistaminiques anti-H₁ au cours de l'UC a retrouvé que plusieurs antihistaminiques étaient efficaces comparés

au placebo dans l'urticaire chronique, mais peu d'études sont de bonne qualité méthodologique et, surtout, le suivi est limité: entre 2 semaines et 3 mois au maximum. Cette méta-analyse ne retrouve pas de supériorité d'un antihistaminique par rapport aux autres compte tenu du peu d'études et des différentes méthodologies [2].

Les antihistaminiques anti-H₁ de 2^e génération sont le traitement de première intention de l'UC. Une conférence d'experts internationaux récente (2014) propose de majorer jusqu'à 4 fois les doses d'anti-H₁ de 2^e génération en cas d'inefficacité à posologie classique (1 comprimé/jour) [3]. Le **tableau 1** reprend les différents antihistaminiques anti-H₁ commercialisés en France. La Conférence de consensus française, plus ancienne, préconise en cas d'UC un traitement en monothérapie par antihistaminiques anti-H₁ de 2^e génération à posologie AMM pendant 4 à 8 semaines puis, en cas de résistance à ce traitement, un changement d'anti-

Familles	1 ^{re} génération	2 ^e génération
Alkylamines	Chlorphéniramine (Polaramine®) Bromphéniramine (Dimégan®) Triprolidine (Actifed Rhume®)	-
Pipérazines	Hydroxyzine (Atarax®)	Cétirizine (Zyrtec®, Virlix®) Levocétirizine (Xyzall®)
Pipéridines	Kétotifène (Zaditen®) Cyproheptadine (Périactine®)	Fexofénadine (Telfast®) Loratadine (Clarityne®) Desloratadine (Aérius®) Mizolastine (Mizocler®, Mizollen®) Ébastine (Kestin® Kestinlyo®) Rupatadine (Wystamm®)
Éthanolamines	Diphénhydramine (Actifed Rhume jour et nuit®, Nautamine®) Doxylamine (Donormyl®, Dolirhumepro®)	-
Phénothiazines	Prométhazine (Phenergan®)	-
Autres	Doxépine (Quitaxon®)	Bilastine (Inorial®, Bilaska®)

TABLEAU I : Antihistaminiques anti-H1 commercialisés en France (D'après Thériaque, janvier 2016).

histaminiques anti-H1 de 2^e génération ± une association à un anti-H1 de 1^{re} génération. Elle recommande de réévaluer toutes les 4 à 8 semaines l'efficacité de ce traitement et, en cas de mauvaise réponse au traitement, de changer d'antihistaminiques [4].

>>> Les antihistaminiques anti-H2

Des publications récentes n'ont pas retrouvé d'amélioration de l'urticaire lors de l'association des antihistaminiques anti-H1 et anti-H2 [5, 6]. La Conférence d'experts internationaux sur l'UC va aussi dans ce sens : les antihistaminiques anti-H2 (type ranitidine, cimétidine) n'ont pas leur place dans le traitement de l'UC [3].

2. Les antileucotriènes

Les antileucotriènes ont comme indication l'asthme persistant léger à modéré et l'asthme à l'effort de l'adulte et de l'enfant ; ils n'ont pas l'AMM dans l'urticaire en France. Le seul commercialisé en France est le montélukast (Singulair®). Plusieurs études contrôlées en double aveugle ont montré une efficacité du

montélukast avec, parfois, une action synergique en association avec un antihistaminique anti-H1, non retrouvée dans d'autres études [7]. L'efficacité propre du montélukast est difficile à évaluer, car il est le plus souvent associé à un antihistaminique anti-H1 dans les études. Néanmoins, il serait efficace dans environ 50 % des cas.

3. Les immunomodulateurs

>>> Corticothérapie générale

Elle n'est pas recommandée et n'a pas sa place dans le traitement de l'urticaire aiguë ou chronique non allergique, d'après la Conférence de consensus française de 2003 [4]. Elle aurait des effets délétères favorisant la corticodépendance, l'escalade thérapeutique et l'aggravation de l'UC lors de son arrêt. Les Anglo-Saxons la recommandent à petites doses dans l'UC (environ 10 mg/jour) de façon prolongée [1]. La Conférence d'experts internationaux de 2014 la préconise en cures courtes de 3 à 7 jours dans les exacerbations (sans précision sur les posologies utilisées) [3].

>>> Ciclosporine

La ciclosporine semble efficace dans le traitement de l'UCS. Elle est utilisée, selon les études, à des doses variant entre 3 mg/kg/jour à 5 mg/kg/jour pendant plusieurs mois, mais elle reste un traitement suspensif [8]. Pour certains auteurs, elle serait efficace chez 70 à 80 % des patients après 6 semaines de traitement.

>>> Méthotrexate

Des études non contrôlées portant sur de faibles effectifs, utilisant des doses variables de méthotrexate (7,5 mg à 25 mg/semaine) et des critères d'inclusion variables semblent montrer une efficacité du méthotrexate. Un essai randomisé multicentrique en cours à l'initiative du Centre Hospitalier de Tours dans le cadre d'un Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRN09-AM/MUCIS : NCT01960283) devrait permettre de définir la place de cette molécule dans la prise en charge de l'UCS. Ce protocole compare l'efficacité du méthotrexate en association aux antihistaminiques anti-H1 au placebo dans l'UCS sévère réfractaire aux antihistaminiques anti-H1 seuls.

>>> Immunoglobulines polyvalentes

Plusieurs études ont évalué l'effet des immunoglobulines polyvalentes dans l'urticaire chronique, mais les doses administrées, la fréquence d'administration, les critères d'inclusion variables et les faibles effectifs (une quarantaine de patients au total ont été inclus), ainsi que l'absence d'essai contrôlé, rendent leur interprétation difficile.

4. Les anticorps monoclonaux

>>> L'omalizumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé IgG1κ, se fixant aux immunoglobulines E (IgE) et empêchant leur

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

fixation sur le récepteur de haute affinité de IgE (FcεRI) exprimé à la surface des mastocytes. Les mécanismes d'action de l'omalizumab au cours de l'UCS restent mal compris. L'omalizumab a obtenu l'AMM européenne en traitement additionnel dans l'urticaire chronique spontanée (UCS) chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1.

Plusieurs études randomisées contrôlées retrouvent une efficacité significative dans l'UCS chez 75 à 80 % des patients, avec un bon profil de tolérance [9, 10]. Les UCI représentent jusqu'à 25 % des UC et les traitements sont souvent inefficaces. Aucune étude sur l'efficacité de l'omalizumab dans les UCI n'a encore été publiée, mais plusieurs études randomisées sont en cours. En revanche, il existe des observations de l'efficacité, et parfois de l'échec, de l'omalizumab dans les urticaires cholinergiques, les urticaires au froid, les urticaires retardées à la pression et les urticaires solaires [11-13]. La Conférence d'experts internationaux de 2014 positionne l'omalizumab en 3^e ligne de traitement de l'UCS, au même niveau que la ciclosporine ou le montélukast [3]. L'initiation de l'omalizumab dans l'UCS est hospitalière, annuelle, et son renouvellement est réservé aux spécialistes en dermatologie, pédiatrie ou médecine interne. La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines, la demi-vie d'élimination étant d'environ 26 jours. La durée de traitement n'est actuellement pas définie. Des études récentes, préliminaires, observationnelles ont montré l'efficacité de la reprise de l'omalizumab dans l'urticaire chronique après son arrêt [14]. Il reste, au même titre que les antihistaminiques dans l'urticaire chronique spontanée, un traitement symptomatique et non curatif.

L'omalizumab est bien toléré et son délai d'action est rapide, de l'ordre de la semaine. Des réactions anaphylactiques

retardées, survenant plusieurs heures ou le lendemain de l'administration de l'omalizumab, ont été rapportées ainsi que des pseudo-anaphylaxies pour lesquelles le polysorbate, un excipient contenu dans l'omalizumab, a été incriminé. Des anticorps anti-omalizumab ont été détectés chez un faible nombre de patients dans les études cliniques, leur signification clinique n'étant actuellement pas connue. Compte tenu de son mode d'action sur les IgE, la prudence est recommandée chez les patients exposés au risque d'infestation par les helminthes, notamment en cas de séjour en zone d'endémie. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (dans plus de 3 % des cas) au cours des études cliniques dans l'UCS sont des céphalées, des infections des voies aériennes supérieures, des sinusites, des arthralgies et des réactions locales aux points d'injection. Des cas de thrombopénie ont été rapportés, en particulier dans l'asthme. Les données disponibles concernant l'utilisation de l'omalizumab chez la femme enceinte et allaitante sont limitées. L'omalizumab traverse la barrière placentaire; son excrétion dans le lait maternel n'est pas connue.

>>> Le rituximab

Il permet une diminution de la production des auto-anticorps par les lymphocytes B. Seuls des cas cliniques isolés sont publiés, pour lesquels les résultats en termes d'efficacité sont contradictoires [15].

>>> Les anti-TNFα

Ils ont été utilisés dans des études ouvertes ou rétrospectives chez un petit nombre de patients atteints d'UC ou d'urticaire retardée à la pression [16].

5. Autres traitements

D'autres traitements ont été essayés dans le traitement de l'UC avec des résultats variables dans des études non contrôlées: la colchicine, la dapsone, la salazo-

pyrine, le plaquénil, les anticoagulants ou la persantine.

Urticaire chronique et régimes d'éviction

Les données publiées concernant le rôle des aliments dits "riches en histamine" ou "histamino-libérateurs" ne sont pas convaincantes. Les données publiées sur les régimes sans pseudo-allergènes (excluant les conservateurs artificiels, les colorants...) sont très controversées. Une revue récente sur les régimes alimentaires dans les maladies dermatologiques rapporte un bénéfice du régime sans pseudo-allergènes en cas d'UC et le recommande chez certains patients atteints d'UC [17]. À l'opposé, dans une revue récente systématique, l'Académie Américaine d'Allergie, d'Asthme et d'Immunologie (AAAAI) rapporte le faible niveau de preuves d'un tel régime dans l'UC, au vu des études actuellement disponibles [18].

Urticaire chronique et qualité de vie

L'UC a un réel impact sur la qualité de vie des patients, les poussant à rechercher la cause de la maladie, alors que celle-ci est multifactorielle. De nombreuses études ont évalué l'impact de l'UC sur la qualité de vie en utilisant différents scores d'activité de la maladie, le plus utilisé étant le score UAS7 (*Urticaria Activity Score* sur les 7 derniers jours), des échelles évaluant l'impact de l'UC sur la qualité de vie – DLQI (*Dermatological Life Quality Index*) et CU-Q2oL (*Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire*) – ou encore un score de contrôle de l'UC (UCT: *Urticaria Control Test*) [19]. Ces différents scores d'activité ou échelles d'intensité de l'UC ont montré que les patients atteints d'UC avaient une importante altération de la qualité de vie. En outre, dans 48 % des cas, l'UC est associée à des troubles psychia-

triques : anxiété, syndrome dépressif, troubles émotionnels [20, 21] pouvant requérir une prise en charge spécialisée. Certaines équipes proposent des séances d'éducation thérapeutique dans l'UC : cette démarche, en apportant au patient une information claire et détaillée sur sa maladie et en évaluant son retentissement sur la vie quotidienne, peut améliorer l'adhésion thérapeutique et la prise en charge globale. Il existe un nomadisme médical important chez les patients atteints d'urticaire chronique. Il est donc important, une fois le diagnostic porté, de fournir des explications claires et compréhensibles au malade sur la chronicité, le caractère bénin de la maladie (même s'il existe un fort retentissement sur la qualité de vie) et l'absence actuellement d'un traitement curatif. Un document explicatif sur la maladie peut être donné au patient, téléchargeable sur le site de la Société Française de Dermatologie : <http://www.sfdermato.org/media/pdf/information-patient/fiche-urticaire-logo-6aba5b-b7a56f66222163db43389b0ea5.pdf>.

Traitement de l'urticaire chronique : en pratique

1. Mesures générales

En plus du contrôle des facteurs favorisants et de la prise en compte du retentissement de l'UC sur la vie quotidienne des patients, un traitement de fond adapté doit être institué. L'objectif du traitement n'est pas d'obtenir une disparition complète des lésions, mais une bonne qualité de vie et des lésions acceptables du point de vue du patient. En effet, de nombreux patients sous antihistaminiques ont encore des plaques d'UC mais peu ou non symptomatiques, non prurigineuses.

2. Traitement médicamenteux

Les antihistaminiques anti-H1 de 2^e génération prescrits en continu sont

la base du traitement ; ils sont prescrits initialement à posologie AMM (soit 1 comprimé/jour). Le traitement antihistaminique continu est dans la plupart des cas efficace, mais il faut laisser un certain délai d'action – de 4 à 8 semaines – pour que l'UC soit bien contrôlée. Rapidement (dans un délai de 2 semaines), ce traitement peut être majoré (augmentation jusqu'à 4 comprimés/jour des antihistaminiques) en cas de non-contrôle de l'UC. Il faut préférer, pour la majoration, des doses d'antihistaminiques pour lesquels des données ont été publiées à ces posologies (fexofénadine, cétirizine, desloratadine, rupatadine, lévocétirizine).

En cas d'échec de ce traitement, l'ajout d'un antileucotriène (montélucast : Singulair®) peut être essayé. Ce traitement doit être systématiquement associé à des antihistaminiques à posologies augmentées et doit être prescrit en continu pour plusieurs semaines avant de parler d'échec.

En 3^e ligne de traitement, plusieurs options thérapeutiques sont possibles : l'omalizumab, le méthotrexate ou la ciclosporine. Ces traitements doivent être associés aux antihistaminiques. L'omalizumab à 300 mg/semaine en injection sous-cutanée reste le seul ayant l'AMM dans cette indication ; il est d'initiation hospitalière. Il est difficile de donner un ordre d'initiation des traitements de 3^e ligne. En effet, la ciclosporine et le méthotrexate ont probablement une place importante dans le traitement de l'UC, mais ne sont pas dénués d'effets secondaires. L'absence actuelle d'étude de bonne qualité méthodologique et d'AMM dans cette indication en limite probablement leurs prescriptions.

Bibliographie

1. KAPLAN AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012;4:326-331.
2. SHARMA M, BENNETT C, CARTER B *et al*. H1-antihistamines for chronic sponta-

neous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:710-716.e4.

3. ZUBERBIER T, ABERER W, ASERO R *et al*. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*, 2014;69:868-887.
4. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé ; Société Française de Dermatologie. [Management of chronic urticaria. Recommendations (long text). French Society of Dermatology. National Agency for Health Accreditation and Evaluation]. *Ann Dermatol Venereol*, 2003;130 Spec No 1:1S182-192.
5. FEDOROWICZ Z, VAN ZUUREN EJ, HU N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;3:CD008596.
6. GUEVARA-GUTIERREZ E, BONILLA-LOPEZ S, HERNÁNDEZ-ARANA S *et al*. Safety and efficacy of cetirizine versus cetirizine plus ranitidine in chronic urticaria: Double-blind randomized placebo-controlled study. *J Dermatolog Treat*, 2015; 26:548-550.
7. DI LORENZO G, D'ALCAMO A, RIZZO M *et al*. Leukotriene receptor antagonists in monotherapy or in combination with antihistamines in the treatment of chronic urticaria: a systematic review. *J Asthma Allergy*, 2008;2:9-16.
8. VENA GA, CASSANO N, COLOMBO D *et al*. Neo-I-30 Study Group. Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:705-709.
9. MAURER M, ROSÉN K, HSIEH HJ *et al*. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*, 2013;368:924-935.
10. URGERT MC, VAN DEN ELZEN MT, KNULST AC *et al*. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria: a systematic review and GRADE assessment. *Br J Dermatol*, 2015;173:404-415.
11. LE MOING A, BÉCOURT C, PAPE E *et al*. Effective treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69:e99-101.
12. BALIU-PIQUÉ C, AGUILERA PEIRÓ P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. doi: 10.1111/jdv.13001. [Epub ahead of print]
13. MÜLLER S, SCHEMPF CM, JAKOB T. Failure of omalizumab in the treatment of solar urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. doi: 10.1111/jdv.12922. [Epub ahead of print]
14. METZ M, OHANYAN T, CHURCH MK *et al*. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous

LE DOSSIER

Urticaires chroniques

- and inducible urticaria. *JAMA Dermatol*, 2014;150:288-290.
15. CHAKRAVARTY SD, YEE AF, PAGET SA. Rituximab successfully treats refractory chronic autoimmune urticaria caused by IgE receptor autoantibodies. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:1354-1355.
 16. SAND FL, THOMSEN SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients. *J Allergy (Cairo)*, 2013; 2013:130905.
 17. MURZAKU EC, BRONSNICK T, RAO BK. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1053.e1-1053.e16.
 18. BERNSTEIN JA, LANG DM, KHAN DA *et al.* The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1270-1277.
 19. WELLER K, GROFFIK A, CHURCH MK *et al.* Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;133:1365-1372, 1372.e1-6.
 20. MAURER M, ORTONNE J-P, ZUBERBIER T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy*, 2009;64: 581-588.
 21. ENGIN B, UGUZ F, YILMAZ E *et al.* The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008;22:36-40.

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

Effets secondaires des vaccins HPV : mythe ou réalité ?

RÉSUMÉ : Depuis l'introduction de la vaccination anti-HPV (HPV, *human papillomavirus*), en 2007, 80 millions de doses ont été injectées dans le monde et 4 millions en France. La tolérance des vaccins à court et moyen terme est très satisfaisante. Les effets indésirables sont fréquents sur le site d'injection (> 80 %) et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires dans 20 à 30 % des cas. Ils sont de faible intensité et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal.

La fréquence de survenue d'EIS (effets indésirables sévères) n'est pas influencée par la vaccination. Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV. Malgré l'efficacité et la tolérance remarquable de la vaccination anti-HPV, elle fait malheureusement l'objet de rumeurs négatives qui empêchent sa diffusion et l'obtention d'une couverture vaccinale efficace en termes de santé publique dans plusieurs pays.



→ F. AUBIN, J. MOREAU,
F. PELLETIER

Université de Franche-Comté, EA3181
et Centre Hospitalier Universitaire,
Service de Dermatologie,
BESANÇON.

Compte tenu de la prévalence de l'infection HPV (*human papillomavirus*) chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports et de leur bonne réponse immunitaire, les adolescentes, avant le début de leur activité sexuelle, sont la cible privilégiée de la vaccination anti-HPV. Les HPV 16 et 18 ont été privilégiés, car ces HPV à haut risque sont responsables de plus de 70 % des cancers du col dans les pays occidentaux. Deux vaccins sont sur le marché depuis 2006. Le quadrivalent Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD) est dirigé contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11. Il protège donc à la fois du cancer du col de l'utérus et des condylomes. Le vaccin bivalent Cervarix® (GlaxoSmithKline) est dirigé uniquement contre les HPV oncogènes à haut risque 16 et 18. Le schéma de vaccination comporte 3 injections intramusculaires. Pour les 2 vaccins, l'efficacité vaccinale est proche de 100 %.

Les vaccins induisent une immunité humorale stable et durable, avec près de 10 ans de recul. Elle est supérieure à

celle obtenue après infection naturelle. La nécessité d'un rappel à moyen ou long terme ne peut être précisée à ce jour, mais elle semble peu probable. Enfin, un vaccin nonavalent (avec 9 valences oncogéniques) va être prochainement commercialisé et pourra diminuer le risque de cancer de plus de 90 % et le risque de lésion précancéreuse de près de 80 % [1].

Le calendrier vaccinal

Le ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, recommande depuis 2013 que la vaccination des jeunes filles contre le papillomavirus puisse être pratiquée entre les âges de 11 et 14 ans. Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, le vaccin est désormais recommandé pour les jeunes filles et jeunes femmes âgées de 15 à 19 ans révolus. Une nouvelle étude [2] suggère même l'efficacité préventive d'une seule dose de vaccin [3-5].

REVUES GÉNÉRALES

HPV

Impact de la vaccination anti-HPV

L'efficacité vaccinale des 2 vaccins (Cervarix® et Gardasil®) est proche de 100 % pour la prévention des dysplasies et cancers cervicaux, et pour la prévention des condylobes (Gardasil®). Plus de 110 pays recommandent cette vaccination. En Australie, la campagne de vaccination contre les HPV a débuté en avril 2007, et propose gratuitement le vaccin aux jeunes filles et femmes âgées de 12 à 26 ans. La couverture vaccinale atteint 70 %. Plusieurs études observationnelles ont montré une quasi-disparition des verrues génitales chez les femmes vaccinées, 4 ans après le début de la vaccination tétravalente. Une diminution quasi complète des condylobes était également constatée chez les hommes hétérosexuels de moins de 21 ans non vaccinés, témoignant d'une diminution du réservoir viral chez leurs partenaires. Si l'impact réel de la vaccination sur le cancer du col utérin n'est pas encore connu, une étude récente a déjà montré une forte diminution (38 %) de la prévalence des dysplasies cervicales de haut grade chez les jeunes femmes vaccinées [6]. L'impact de cette vaccination reste encore sous-estimé puisqu'il semble aussi que la grande majorité des cancers de l'anus et certains cancers de l'oropharynx seront aussi potentiellement prévenus.

Tolérance

1. Avant la mise sur le marché

Les effets secondaires [7, 8] de la vaccination anti-HPV ont déjà été étudiés dans les différents essais réalisés avant la mise sur le marché du vaccin. Les réactions aux sites d'injection (érythème, papule, plaque urticarienne, œdème, douleur) ainsi que les signes généraux (fièvre, nausées, céphalées, vertiges) étaient significativement plus fréquents que dans le groupe placebo. En revanche, il

n'existait pas de différence significative pour les effets indésirables sévères (EIS) ou les décès (< 0,1%) entre les 2 groupes de patientes ayant reçu le vaccin ou le placebo [9].

2. Après la mise sur le marché

Depuis la mise sur le marché des vaccins anti-HPV, de nombreux systèmes de surveillance des effets secondaires ont été mis en place dans différents pays (Australie, Canada, USA, etc.), ainsi qu'au niveau européen (EudraVigilance) et mondial (OMS). La fréquence des réactions aux sites d'injection est confirmée, en particulier la douleur, dont l'incidence variait entre 83 et 93 % dans les essais randomisés [8]. Les effets généraux les plus fréquemment rapportés sont les céphalées et l'asthénie, notamment chez les jeunes filles les plus âgées par rapport aux préadolescentes. En ce qui concerne le déclenchement de malaises syncopaux, leur prévalence est similaire à celle observée avec les autres vaccinations, et une simple surveillance des patientes pendant 15 min après l'injection est recommandée [10].

>>> Effets secondaires sévères (EIS)

Deux études [11,12] ont observé une incidence d'EIS de 7 %, sans pouvoir toutefois établir de relation causale avec la vaccination anti-HPV. Dans une étude de cohorte de 200 000 jeunes femmes, dont 44 000 avaient reçu les 3 injections du vaccin, il n'était pas mis en évidence de EIS particulier lié à la vaccination [13]. Parmi les EIS rapportés, les accidents veineux thromboemboliques étaient associés à d'autres facteurs de risque. En ce qui concerne le syndrome de Guillain-Barré, les données collectées par le Centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies (*Center for Disease Control and Prevention*) indiquaient que le nombre de cas déclarés après la vaccination anti-HPV n'excédait pas le nombre de cas attendus dans la population générale.

Dans une étude rétrospective conduite à partir de 600 000 doses de vaccin administrées, les auteurs [10] ne retrouvaient pas d'association significative entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré. De même, plusieurs autres études n'ont pas retrouvé de liens entre la vaccination et l'induction de manifestations auto-immunes ou auto-inflammatoires (lupus érythémateux systémique, diabète de type 1, syndrome de Raynaud, maladie de Behçet, thyroïdite, purpura thrombopénique idiopathique, sclérose en plaques). Un risque plus faible de sclérose en plaques a même été mis en évidence (OR [odds ratio] = 0,3; IC 95 % = 0,1-0,9) après vaccination quadrivalente dans une étude française cas-témoins [14]. Néanmoins, des poussées de lupus érythémateux systémique ont été décrites après vaccination anti-HPV [15].

>>> Décès

Les taux de décès des femmes vaccinées (< 0,06 %) sont similaires à ceux observés dans les groupes de femmes contrôles (0,07 %). Les cas de décès rapportés après vaccination ont été attribués à d'autres causes de mortalité préexistantes [7, 12, 16].

>>> Tolérance de la vaccination anti-HPV chez les hommes

Les réactions aux sites de vaccination semblent moins fréquentes que chez les femmes, en particulier la douleur. La fréquence des EIS était également similaire entre les hommes vaccinés et non vaccinés. De même, la prévalence des manifestations auto-immunes post-vaccinales était similaire à celle observée dans la population masculine générale [7].

>>> Tolérance de la vaccination anti-HPV chez les patients infectés par le VIH

Comme pour les hommes, il existe peu d'études et le recul est faible. Cependant, il ne semble pas exister de risque plus

élevé que chez les femmes immunocompétentes vaccinées [7]. La vaccination préventive anti-HPV est donc recommandée chez les patients immunodéprimés ou avant immunosuppression.

En France

Un bilan des effets indésirables notifiés avec les 2 vaccins anti-VPH a été présenté à la Commission nationale de pharmacovigilance le 22 novembre 2011. Ce bilan, qui inclut les cas de grossesses exposées à la vaccination, rapporte environ 1 700 notifications pour plus de 4 millions de doses délivrées destinées à vacciner plus de 1,5 million de jeunes filles ou jeunes femmes. Près de 82 % des notifications concernaient des effets indésirables connus, transitoires et bénins. En outre, les résultats préliminaires de l'étude de surveillance de l'incidence des maladies auto-immunes, conduite par l'Afssaps à partir des données de l'Assurance maladie, ne montrent pas d'augmentation des cas d'affections auto-immunes chez les jeunes filles vaccinées comparativement aux non-vaccinées. Compte tenu de ces données, l'Afssaps a confirmé le rapport bénéfice/risque favorable pour cette vaccination. Ces conclusions concordent avec l'avis du Haut Conseil de la santé publique publié le 21 octobre 2011.

Rumeurs sur la vaccination anti-HPV

Malgré l'efficacité et la tolérance remarquable de la vaccination anti-HPV, celle-ci fait l'objet de rumeurs négatives [7] qui empêchent sa diffusion et l'obtention d'une couverture vaccinale efficace en termes de santé publique dans plusieurs pays (France, Colombie, Espagne, Angleterre, Japon). En France, la couverture vaccinale n'était que de 42 % à la fin décembre 2009. Au cours des derniers mois, la progression de la vaccination anti-HPV a fortement ralenti en raison d'une controverse médiatique alimentée

POINTS FORTS

- ➔ Les vaccins anti-HPV bi- et tétravalents sont très efficaces et bien tolérés.
- ➔ Les réactions aux sites d'injection sont très fréquentes, en particulier la douleur.
- ➔ La fréquence de survenue d'effets indésirables sévères (EIS) est similaire à celle observée dans les groupes contrôles.
- ➔ Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV.

par les craintes sur les effets secondaires. Elle n'était que de 38 % en 2013 chez les jeunes filles de 20 ans et de 16 % à l'âge de 16 ans. La couverture vaccinale en France doit donc encore être améliorée si l'on veut espérer une prévention des lésions génitales induites par les HPV [17-19].

Conclusion

Depuis l'introduction de la vaccination anti-VPH en 2007, 80 millions de doses ont été injectées dans le monde et 4 millions en France. La tolérance des vaccins à court et moyen terme est très satisfaisante. Les effets indésirables sont fréquents sur le site d'injection (> 80 %) et peuvent s'accompagner d'effets systémiques transitoires dans 20 à 30 % des cas. Ils sont de faible intensité et n'ont quasiment aucune influence sur le déroulement du protocole vaccinal. La fréquence de survenue d'EIS n'est pas influencée par la vaccination. Aucun décès n'a été attribué à la vaccination anti-HPV. Les difficultés du message de prophylaxie sont aujourd'hui multiples et complexifient le discours. Cela est lié à l'âge même de la cible, les adolescentes étant peu réceptives aux notions de cancer et de prévention du fait d'un sentiment d'immortalité. Ce message intègre aussi des repères parfois "tabous" pour les parents, tels que la sexualité de leurs chers bambins. En outre, la polémique

actuelle et la communication parfois mal expliquée des différentes gripes et de leur prophylaxie ajoutent certainement au trouble. Il faut donc poursuivre la promotion de cette vaccination dans le cadre des recommandations françaises pour améliorer la couverture vaccinale de la population et son observance, afin que l'impact direct de cette prophylaxie bénéficie au plus grand nombre [19]. Un plan de rénovation de la politique vaccinale a d'ailleurs été lancé le 12 janvier 2016 par la ministre de la Santé afin d'améliorer la couverture vaccinale.

Bibliographie

1. RIETHMULLER D, JACQUARD AC, LACAU ST GUILY J *et al.* Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*, 2015;15:453.
2. KREIMER AR, STRUYF F, DEL ROSARIO-RAYMUNDO MR *et al.* Costa Rica Vaccine Trial and PATRICIA study groups. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol*, 2015;16:775-786.
3. HERRERO R, GONZÁLEZ P, MARKOWITZ LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol*, 2015;16:e206-e216.
4. MAYOR S. One dose of HPV vaccine could prevent most cervical cancers, studies show. *BMJ*, 2015;350:h3198.
5. BROTHERTON JM. Could one dose of bivalent HPV vaccine prevent cervical cancer? *Lancet Oncol*, 2015;16:739-740.

REVUES GÉNÉRALES

HPV

6. GARLAND SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clin Ther*, 2014;36:17-23.
7. STILLO M, CARRILLO SANTISTEVE P, LOPALCO PL. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Expert Opin Drug Saf*, 2015;14:697-712.
8. LU B, KUMAR A, CASTELLSAGUÉ X *et al*. Efficacy and safety of prophylactic vaccines against cervical HPV infection and diseases among women: a systematic review & meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 2011;11:13.
9. AGORASTOS T, CHATZIGEORGIOU K, BROTHERTON JM *et al*. Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far. *Vaccine*, 2009;27:7270-7281.
10. GEE J, NALEWAY A, SHUI I *et al*. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine*, 2011;29:8279-8284.
11. SCHWARZ TF, HUANG LM, LIN TY *et al*. Long-term immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in 10- to 14-year-old girls: open 6-year follow-up of an initial observer-blinded, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:1255-1261.
12. HARRIS T, WILLIAMS DM, FEDIUREK J *et al*. Adverse events following immunization in Ontario's female school-based HPV program. *Vaccine*, 2014;32:1061-1066.
13. KLEIN NP, HANSEN J, CHAO C *et al*. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012;166:1140-1148.
14. GRIMALDI-BENSOUDA L, GUILLEMOT D, GODEAU B. PGRx-AID Study Group. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med*, 2014;275:398-408.
15. GATTO M, AGMON-LEVIN N, SORIANO A *et al*. Human papillomavirus vaccine and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2013;32:1301-1307.
16. SLADE BA, LEIDEL L, VELLOZZI C *et al*. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA*, 2009;302:750-757.
17. AUBIN F. Vaccination contre le papillomavirus humain: état des lieux. *Ann Dermatol Venerol*, 2012 ;139:339-343.
18. JUDLIN P, JACQUARD AC, CARCOPINO X *et al*. Potential impact of human papillomavirus vaccine on the incidence of genital warts in French women (EFFICAE study): A multicentric observational study. *Sex Health*, 2015, doi:10.1071/SH14218. [Epub ahead of print]
19. RIETHMULLER D. [HP vaccines: the current disorder and the absolute necessity of returning to basics]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2011;40:385-386.

F. Aubin a déclaré recevoir des honoraires de Sanofi Pasteur MSD pour des activités de consultant et de recherche clinique. J. Moreau et F. Pelletier ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

Changement de paradigme dans le psoriasis : vers un objectif PASI 90

RÉSUMÉ : Le psoriasis connaît maintenant une évolution thérapeutique rapide, avec de nombreuses biothérapies disponibles et d'autres encore plus sélectives à venir. Ces nouveaux traitements se révèlent plus efficaces et la réponse thérapeutique dans les essais est clairement supérieure. Cette réponse est appréciée par le score PASI. Mais alors que les standards anciens se contentaient d'une réponse PASI 75 voire 50, l'obtention d'un PASI 90 voire 100 est un nouvel objectif qui s'impose désormais comme la référence dans les essais thérapeutiques. Cette amélioration des standards s'accompagne parallèlement d'une amélioration de la qualité de vie (DLQI).



→ **P.-A. BECHEREL**
Unité de Dermatologie
et Immunologie Clinique,
Hôpital Privé, ANTONY.

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique, auto-immune, affectant 2 à 3 % de la population générale, avec des retentissements physiques et psychiques importants [1, 2]. En raison des avancées rapides dans la compréhension de la pathogénie du psoriasis, plusieurs thérapies ciblées, inhibant des composants spécifiques du système immunitaire, ont été ou sont actuellement développées [3]. Ces thérapies biologiques représentent une avancée technologique majeure par rapport aux immunosuppresseurs traditionnels et ont révolutionné le traitement du psoriasis. Les agents biologiques actuellement disponibles pour le traitement du psoriasis se révèlent très efficaces, même à long terme, avec un profil de sécurité très favorable.

Le PASI 75 : toujours d'actualité ?

L'instrument le plus largement utilisé pour la mesure objective de la sévérité du psoriasis est le score PASI (intégrant l'étendue, l'épaisseur, l'érythème et la desquamation des plaques), développé

en 1978 [4]. Bien qu'il présente certaines limites – non-linéarité, faible sensibilité pour les petites surfaces, manque de pondération entre les différentes caractéristiques citées ci-dessus, sous-représentation des mains, des pieds, des ongles, des zones génitales, reproductibilité réduite en raison de la variabilité associée à la détermination du BSA (*Body Surface Area*) [5] – le PASI reste néanmoins l'étalon standard pour apprécier la gravité du psoriasis au cours de tous les essais thérapeutiques.

Une réduction de 75 % du score PASI par rapport à l'état initial avant traitement (que nous appellerons PASI 75) est le standard actuel d'évaluation de la réponse, utilisé comme critère primaire dans la plupart des essais cliniques sur les psoriasis modérés à sévères (consensus européen récent) [6]. Cependant, quelques auteurs ont considéré, il y a quelques années, que le PASI 75 était même trop rigoureux, désavantageant ainsi des thérapies potentiellement utiles. Le PASI 50 a alors été proposé comme critère de jugement principal pour certains essais thérapeutiques [7]. Cela pouvait encore se justifier à l'époque où les médicaments étaient moins effi-

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

caces mais, depuis l'émergence des traitements biologiques, des exigences plus ambitieuses pour les résultats thérapeutiques doivent être proposées. Bien que le PASI 75 soit toujours, à l'heure actuelle, le critère d'efficacité principal dans les essais cliniques sur les biothérapies, le PASI 90, et même le PASI 100, sont désormais de plus en plus utilisés dans ces essais et deviennent des critères secondaires importants dans la présentation des résultats.

Vers un changement de paradigme

Comme c'est souvent le cas, des avancées thérapeutiques précèdent et déterminent finalement les changements du paradigme thérapeutique. L'exemple le plus frappant de ces changements dans les critères de jugement vient des essais de phases II et III sur les inhibiteurs de l'IL-17 (aussi bien des anti-IL-17 que des anticorps ciblés contre le récepteur de l'IL-17), qui permettent pour la première fois d'atteindre le PASI 90 chez la majorité des patients (essais concernant aussi bien le sécukinumab, l'ixékizumab que le brodalumab) [8, 9].

Si l'on reconsidère rétrospectivement les essais sur le premier biologique utilisé dans le psoriasis, l'éfalizumab (anticorps anti-LFA-1), retiré depuis du marché en France, le PASI 90 à la semaine 12 était atteint par seulement 4 à 12 % des malades [10], tandis que les résultats d'extension à long terme (3 ans) montraient que le PASI 90 concernait 24,5 % des malades [11]. Les thérapies ciblées contre le TNF- α ont ensuite apporté de bien meilleurs résultats, soit avec les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab, premiers membres de cette famille), soit avec le récepteur soluble (étanercept). Dans une méta-analyse récemment publiée sur l'efficacité des biologiques dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère basée sur des essais contrôlés randomi-

sés [12], la probabilité d'atteindre le PASI 90 en critère principal était de 19,3 % (IC 95 % : 16,6-22,0) pour l'étanercept à la semaine 12, 36,5 % (IC 95 % : 25,7-47,4) à la semaine 24, 49,5 % pour l'adalimumab à la semaine 16 et 49,5 % (IC 95 % : 45,6-53,4) pour l'infliximab à la semaine 10. À la semaine 24, la probabilité de parvenir au score PASI 90 était de 27,8 % (IC 95 % : 23,6-31,9), 45,7 % (IC 95 % : 42,1-49,3) et 50,6 % (IC 95 % : 45,3-55,9) respectivement pour l'étanercept, l'adalimumab et l'infliximab [12]. À plus long terme, le PASI 90 dans les études d'extension était de 45 % pour l'infliximab à la semaine 50 et de 50 % pour l'adalimumab à 3 ans [13, 14].

Quant à l'ustékinumab, le dernier agent biologique approuvé avant l'ère des anti-IL-17 pour le traitement du psoriasis modéré à sévère (anticorps anti-p40, sous unité commune à l'IL-12 et l'IL-23), les résultats observés dans la phase III des essais cliniques étaient semblables aux taux de réponse observés avec les anticorps monoclonaux anti-TNF. Dans la même méta-analyse, la probabilité d'atteindre un PASI 90 aux semaines 12 et 24 était de 47,2 % (IC 95 % : 42,6-51,8) et de 58,2 % (IC 95 % : 53,7-62,8), respectivement pour la dose unitaire de 45 mg. Dans les études d'efficacité à long terme menées jusqu'à 5 ans dans l'étude PHÉNIX 1, le PASI 90 atteignait 39,7 % [15].

Concernant les résultats récemment publiés sur les phases II et III des essais randomisés sur le sécukinumab, l'ixékizumab (les deux anticorps monoclonaux anti-IL-17A) et le brodalumab (anticorps monoclonal dirigé contre une sous-unité du récepteur à l'anti-IL-17), les taux de réponse en termes de PASI 90 et PASI 100 sont impressionnants (**fig. 1**). Dans l'étude randomisée en double aveugle de phase II d'escalade de dose du brodalumab, les réponses PASI 90 et PASI 100 ont respectivement été observées à 75 % et 62 % dans le groupe 210 mg à la semaine 12 [16]. Dans l'étude



Fig. 1: Malade sous anti-IL-17. De haut en bas : atteinte initiale avant traitement ; obtention du PASI 75 à S4 ; obtention du PASI 90 à S16.

d'extension, 86 % et 64 % des patients ont respectivement atteint les PASI 90 et PASI 100 à la semaine 48 [17]. Pour la phase II en double aveugle concernant l'ixékizumab, à 12 semaines, le pourcentage de patients atteignant les PASI 90 et PASI 100 était respectivement de 71 % et 39 % dans le groupe de patients traités avec 150 mg, et de 59 % et 38 % dans le groupe 75 mg [18]. Dans l'étude d'extension, avec une dose de 120 mg toutes les 4 semaines, 79 % et 57 % des patients ont obtenu un PASI 90 et un PASI 100 à S52 [19]. Pour le sécukinumab, au cours de la phase II (étude randomisée en double aveugle contre placebo), le PASI 90 était obtenu au bout de 12 semaines dans le groupe

150 mg par 52 % des malades [20]. Dans la phase III comparant 2 doses de sécukinumab (300 mg et 150 mg) contre étanercept et placebo, à 12 semaines et pour une dose de 300 mg, les PASI 90 et 100 étaient respectivement de 54 % et 24 % [21]. Dans une étude récemment publiée comparant le sécukinumab à l'ustékinumab, le premier a démontré une supériorité sur l'obtention du PASI 90 à la 16^e semaine de traitement : les résultats étaient de 79,0 % dans le groupe sécukinumab et de 57,6 % dans le groupe ustékinumab [22].

À la semaine 52, 65 % des patients traités avec 300 mg de sécukinumab tous les mois avaient obtenu une réponse PASI 90 [21]. Dans une autre étude de phase III, le PASI 90 à 12 semaines et le PASI 100 étaient de 59,2 % et de 28,6 % respectivement. À la semaine 52, presque 60 % des patients traités par 300 mg de sécukinumab avaient obtenu une réponse PASI 90, ce qui arrivait très rarement jusqu'à présent dans les essais sur le psoriasis [21]. Ces résultats sont, bien sûr, très prometteurs, mais la confirmation de tous ces nouveaux essais cliniques, souvent spectaculaires, dans la pratique clinique quotidienne et la vraie vie médicale reste nécessaire. Le PASI 90 peut ainsi désormais apparaître comme un objectif clinique raisonnable pour tous les patients, au lieu du PASI 75 précédemment, particulièrement dans les cas sévères.

Si l'on considère des patients avec un score PASI initial supérieur à 20 (critère d'inclusion requis dans la plupart des études publiées sur le psoriasis sévère), une réponse PASI 75 aboutirait en théorie à un PASI final voisin de 5, compatible avec un score PGA (*Physician Global Assessment*) à 2, psoriasis considéré habituellement comme modéré (élévation discrète des plaques, coloration rouge clair). Quant à une réponse PASI 90, elle aboutirait à un PASI final théorique autour de 2, compatible avec un PGA de 0/1 (blanchiment presque complet). Dans ce sens, la réponse

POINTS FORTS

- ➔ Le PASI 75 est le standard habituel d'évaluation des traitements dans le psoriasis.
- ➔ Les toutes dernières biothérapies (anti-IL-17) permettent d'obtenir désormais des PASI 90, voire 100.
- ➔ Les standards doivent donc évoluer et le PASI 90 devenir la référence pour les futurs traitements du psoriasis.
- ➔ Cette évolution des paradigmes s'accompagne d'une amélioration significative de la qualité de vie des patients.

PASI 90 reflète probablement mieux le traditionnel "blanchi/presque blanchi" des essais que la réponse PASI 75 [23].

En outre, il est bien établi que la réduction du PASI est étroitement corrélée à une réduction de la DLQI. Une revue systématique récente a démontré qu'une réponse PASI 90 était associée à une amélioration de la DLQI (- 9,36), bien plus nette que pour une réponse PASI 50 ou 75 (- 6,12 seulement) [24]. La différence entre les deux groupes était donc de 3,24 (3,2 étant la différence minimale requise comme significative lors des essais avec évaluation de la DLQI dans le psoriasis) [24, 25]. Ces données suggèrent qu'il existe un bénéfice réel sur la qualité de la vie, corrélé à l'amélioration clinique; plus la réponse PASI est élevée (PASI 90, par exemple), meilleure est la qualité de vie obtenue.

Le but ultime du traitement du psoriasis est la disparition complète de toutes les lésions et des symptômes. Cependant, avec un tel degré d'exigence, on doit, bien sûr, prendre en considération la tolérance et l'innocuité des molécules utilisées. Les effets immunosuppresseurs des différentes biothérapies ne doivent pas être occultés et, comme toujours, la balance bénéfices/risques doit être soigneusement évaluée. Néanmoins, les données de sécurité sur les nouveaux anticorps sont rassurantes.

Le ratio efficacité/sécurité favorable des inhibiteurs de l'IL-17 est probablement lié au mécanisme d'action très sélectif de ces nouveaux médicaments. Le blocage de la cascade inflammatoire se produit, en effet, très en aval comparé aux anti-TNF, respectant ainsi les fonctions anti-infectieuses et anti-tumorales du TNF et de l'IL-12/IL-23. Les anti-IL-17 provoquent ainsi moins d'immunosuppression et, par conséquent, moins d'infections et de tumeurs malignes; cela tout en maintenant une efficacité élevée par une action très sélective au niveau de cette cytokine clé dans la pathogénie du psoriasis [26].

Conclusion

Le paradigme des traitements du psoriasis a changé avec l'apparition des biothérapies. Les avancées thérapeutiques que nous avons constatées avec ces nouveaux agents biologiques nous font espérer qu'il sera possible de parvenir le plus souvent à un blanchiment complet (ou presque). Si, dans le passé, obtenir une réponse PASI 75 (voire 50) était un objectif suffisant et obtenir un PASI 90 une chimère, les cliniciens seront désormais déçus si une réponse PASI 90 n'est pas régulièrement obtenue avec les nouveaux traitements. Et ces nouveaux critères de jugement devraient s'imposer dans un avenir proche.

REVUES GÉNÉRALES

Psoriasis

Bibliographie

1. GUDJONSSON JE, ELDER JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*, 2007;25:535-546
2. RAPP SR, FELDMAN SR, EXUM ML *et al.* Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*, 1999;41:401-407.
3. GUDJONSSON JE, JOHNSTON A, ELLIS CN. Novel systemic drugs under investigation for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:139-147.
4. FREDRIKSSON T, PETTERSSON U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 1978;157:238-244.
5. FELDMAN SR, KRUEGER GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*, 2005;64 Suppl 2:i65-68.
6. MROWIETZ U, KRAGBALLE K, REICH K *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*, 2011;303:1-10.
7. CARLIN CS, FELDMAN SR, KRUEGER JG *et al.* A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2004;50:859-866.
8. BARKER J, HOFFMANN M, WOZEL G *et al.* Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*, 2011;165:1109-1117.
9. SAURAT JH, STINGL G, DUBERTRET L *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*, 2008;158:558-566.
10. REICH K, BURDEN AD, EATON JN *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2012;166:179-188.
11. LEONARDI C, MENTER A, HAMILTON T *et al.* Efficacy and safety of ixekizumab in a phase 2 study in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:AB183.
12. PUIG L, LÓPEZ A, VILARRASA E *et al.* Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1633-1653.
13. REICH K, NESTLE FO, PAPP K *et al.* Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*, 2005;366:1367-1374.
14. GORDON K, PAPP K, POULIN Y *et al.* Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:241-251.
15. KIMBALL AB, PAPP KA, WASFI Y *et al.* Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:1535-1545.
16. PAPP KA, LEONARDI C, MENTER A *et al.* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*, 2012;366:1181-1189.
17. PAPP KA, LEONARDI C, MENTER A. Results after 48 weeks of Brodalumab (AMG 827) in subjects with moderate to severe plaque psoriasis in an open-label extension study. Abstract presented at the 2012 Annual Meeting of the European Academy of Dermatology & Venereology Abstract FC02.4.
18. LEONARDI C, MATHESON R, ZACHARIAE C *et al.* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2012;366:1190-1199.
19. GORDON K, LEONARDI C, BRAUN D *et al.* Results after at least 52 weeks of open label treatment with ixekizumab, an anti-IL-17A monoclonal antibody, in a phase 2 study in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:AB183.
20. PAPP KA, LANGLEY RG, SIGURGEIRSSON B *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*, 2013;168:412-421.
21. LANGLEY RG, ELEWSKI BE, LEBWOHL M *et al.* Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*, 2014;371:326-338.
22. THAÇI D, BLAUVELT A, REICH K *et al.* Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:400-409.
23. European Medicines Agency. Evaluation of medicines for human use. Clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. CPMP/EWP/2454/02. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.
24. MATTEI PL, COREY KC, KIMBALL AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:333-337.
25. MELILLI L, SHIKIAR R, THOMPSON C. Minimum clinically important difference in Dermatology Life Quality Index in moderate to severe plaque psoriasis patients treated with adalimumab. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54. AB 221 (P2894).
26. CHIRICOZZI A, KRUEGER JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013;22:993-1005.

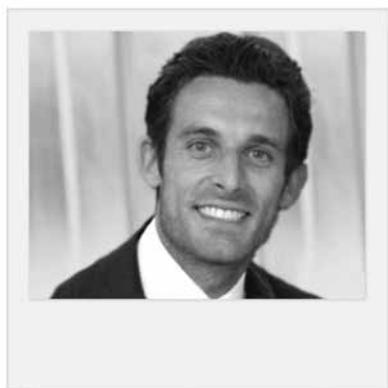
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Addiction solaire et cabines de bronzage

RÉSUMÉ : Conduite socialement valorisée, le bronzage peut, comme d'autres comportements, faire l'objet d'une dérive addictive. Cette réflexion fait suite à l'observation de nombreux dermatologues qui rapportent, à propos de leurs patients, des difficultés pour réduire, contrôler ou arrêter leurs séances de bronzage en cabine malgré l'annonce d'un diagnostic de mélanome.

Le bronzage excessif en cabine n'est pas présent dans les classifications internationales de psychiatrie, mais pourrait être rattaché à différents modèles nosographiques.

D'autres études devront être menées sur le plan psychopathologique, neurobiologique et sur la prise en charge de ces sujets afin d'améliorer notre compréhension du bronzage excessif en cabine.



→ A. PETIT
Cabinet de Psychiatrie, PARIS.

Conduite socialement valorisée, le bronzage peut, comme d'autres comportements, faire l'objet d'une dérive addictive. Cette constatation provient de l'observation de nombreux dermatologues qui rapportent, à propos de leurs patients, une relation addictive au bronzage, des difficultés pour réduire, contrôler ou arrêter leurs séances de bronzage en cabine malgré l'annonce d'un diagnostic de mélanome [1].

L'objectif de ce travail est de décrire les différents modèles nosographiques pouvant expliquer ce trouble (et de montrer que le bronzage excessif en cabine peut être rattaché au spectre des addictions comportementales) et d'en présenter les aspects cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques. Nous avons ainsi réalisé une revue de littérature en effectuant une recherche sur Medline à l'aide des mots clés suivants : *Tanning, Addiction, Sunbeds, Skin cancer prevention and Treatment*. Nous avons sélectionné des articles de langue anglaise et française parus entre 1999 et 2014.

Warthan *et al.* sont les premiers à avoir proposé un cadre théorique à la dépen-

dance au bronzage, ainsi que deux grilles d'évaluation permettant de porter le diagnostic et d'apprécier le degré d'addiction [2]. Ces critères diagnostiques décrivent des symptômes rappelant le *craving* ou envie irrésistible, la sensation de perte de contrôle, ou la poursuite du comportement en dépit de la connaissance des conséquences négatives [2]. Le bronzage excessif en cabine n'est pas présent dans les classifications internationales de psychiatrie du DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) ou de la CIM (Classification internationale des maladies). Il n'existe pas actuellement de consensus sur la définition du concept, ni de recommandations sur la prise en charge de ce trouble bien que certaines pistes psychopathologiques aient été avancées [3].

Clinique et diagnostic du bronzage excessif

Le bronzage excessif en cabine a été décrit chez des utilisateurs réguliers puis excessifs, qui rapportent une envie irrésistible de s'exposer au rayonne-

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

ment UV et le besoin d'augmenter le nombre et la durée des séances de bronzage pour obtenir le même niveau de plaisir [1]. Bronzer devient une priorité dans la vie de ces sujets, pour lesquels on observe un allongement progressif du temps consacré aux préoccupations liées au bronzage au détriment de la vie socioprofessionnelle [1, 3].

Une étude a évoqué des échecs répétés chez ces usagers excessifs face au désir de résister aux envies de bronzer, en parlant de sensation de tension psychique préalable et d'un sentiment de soulagement au décours [3]. Le comportement est poursuivi malgré la connaissance de l'apparition de problèmes sociaux (absentéisme professionnel), psychologiques (dépression, anxiété) et physiques (vieillesse de la peau, taches pigmentaires, mélanome) induits par cette pratique [1-3]. En effet, une majorité de dépendants (91 %) déclarent connaître les risques et les conséquences négatives liés à une telle pratique (comme les coups de soleil, le vieillissement de la peau et le mélanome), mais rapportent une perte de liberté par rapport à ce comportement [4].

Afin d'évaluer le bronzage excessif en cabine, Warthan *et al.* ont utilisé des échelles habituellement utilisées dans le diagnostic des troubles addictifs, notamment l'alcoolodépendance (CAGE et DSM-IV-TR), en les adaptant afin de les adapter à la problématique du bronzage excessif [5]. Ces deux échelles diagnostiques, qui n'ont pas fait l'objet de validation en français, sont le m CAGE et le m DSM IV [1-3].

Épidémiologie

1. Prévalence

Peu d'études ont évalué la prévalence du bronzage excessif en cabine en population générale [1]. Ces enquêtes épidémiologiques suscitent de nom-

breuses réserves quant à la méthodologie employée (pertinence des deux échelles) et le faible effectif de ces travaux. Aucune étude de prévalence de grande échelle n'a été menée en France. Les réticences, voire les refus de l'industrie du bronzage face aux demandes d'enquêtes de prévalence, peuvent en partie expliquer le faible nombre de données épidémiologiques sur ce sujet.

2. Caractéristiques sociodémographiques

Le bronzage excessif en cabine est majoritairement retrouvé chez les femmes, avec un rapport de 5,3 ou 6,2 femmes pour 1 homme selon les travaux [1-5]. Toutes les tranches d'âge sont touchées par ce comportement, mais l'adulte jeune entre 17 et 30 ans constitue la catégorie la plus concernée [6]. Le bronzage excessif en cabine est retrouvé principalement parmi les catégories socioprofessionnelles aux revenus les plus bas et les inactifs [6], bien que cette tendance n'ait pas été confirmée par d'autres travaux [7].

Comorbidités

1. Comorbidités psychiatriques

Une étude a comparé la prévalence du trouble anxieux chez les bronzes excessifs en cabine par rapport à la population générale [8]. L'utilisation de l'échelle de Beck (échelle diagnostique de dépression et de trouble anxieux) a permis de montrer que cette population présentait deux fois plus de troubles anxieux que les bronzes en cabine sans signe d'addiction [8]. Cependant, aucune corrélation significative n'a été montrée entre le bronzage excessif en cabine et la présence d'un syndrome dépressif [8]. L'étude n'a pas permis de conclure sur un lien entre la dépression saisonnière et le risque d'apparition d'un bronzage excessif en cabine, même si ce lien peut être évoqué [8].

2. Comorbidités addictives

La codépendance bronzage excessif en cabine/alcool est fréquente selon une étude réalisée sur un campus de Virginie aux États-Unis, qui l'évalue autour de 18 % [5]. Un important biais de recrutement lié à l'étude de populations jeunes et universitaires, dans lesquelles l'alcool occupe une place importante, nous pousse à critiquer ce chiffre. En effet, ce même biais peut être évoqué dans une autre étude réalisée auprès de 145 plagistes issus du Spring Break américain, qui a même avancé le chiffre de 91,7 % [5].

La co-addiction bronzage en cabine/tabac est fréquente (16 % [5] à 35,8 % [6]), tandis que celle avec le cannabis est retrouvée chez 1/3 d'entre eux [5]. La codépendance avec des produits illicites, comme la cocaïne ou les amphétamines, apparaît anecdotique, variant de 0,4 à 6 % [5]. Ces chiffres sont à relativiser compte tenu de la méthodologie souvent discutée de ces travaux.

Facteurs de risque

L'influence des pairs constitue un facteur de risque d'apparition d'une dépendance au bronzage en cabine à l'adolescence, qui constitue une période sensible au développement des comportements de dépendance [5]. Ces adolescents cherchent à s'inscrire dans la société, au milieu de leurs pairs, afin de s'affirmer et de pouvoir s'identifier au groupe. C'est le temps de la découverte des relations amoureuses et de la sexualité, on cherche à plaire et à séduire.

Les adolescents dont les parents autorisent cette activité de bronzage en cabine ont 5,6 fois plus de risques de devenir dépendants au bronzage [5]. La présence d'une addiction au bronzage chez les parents constitue un facteur de risque de dépendance au bronzage en cabine chez leurs enfants (risque relatif à 3) [5].

La présence de coups de soleil l'année précédente, le nombre d'heures passées à bronzer en cabine chaque semaine, ainsi que le bronzage en cabine par beau temps constituent des facteurs de risque d'apparition de la dépendance au bronzage [5]. La pratique d'une activité sportive de type anaérobie (*fitness*, musculation) ou de type aérobie (course à pied) et le fait de s'astreindre à un régime alimentaire suggèrent un lien de causalité [5]. Ces deux dimensions s'inscrivent dans des stratégies de contrôle de l'indice de masse corporelle dans un intervalle allant de 20 à 25 [5]. L'obésité représente ici un facteur de protection [2]. Dans ce schéma, les personnes obèses (IMC > 30) sont moins à risque de développer une addiction au bronzage en cabine que ceux ayant un IMC normal entre 18 et 25 [5].

Classification nosographique

1. Addiction

Le bronzage excessif en cabine pourrait être rattaché au spectre des addictions comportementales. En effet, un faisceau d'éléments nous oriente vers cette hypothèse. Les similitudes cliniques figurant dans la classification DSM-IV de la dépendance – comme la perte de contrôle, la tolérance, le sentiment de tension et de soulagement au décours, les échecs répétés de résister à l'impulsion, les efforts réitérés pour réduire ou contrôler ce comportement, ou la poursuite du comportement en dépit de la connaissance des conséquences négatives – sont retrouvées. Les données épidémiologiques, l'évolution fluctuante et progressive des troubles, et l'importance des comorbidités addictives nous orientent vers le diagnostic de comportement addictif [1]. Le comportement est répété car il est source de plaisir grâce à une revalorisation de l'image de soi à travers l'esthétisme [1].

Dans notre volonté d'intégrer le bronzage excessif en cabine au champ noso-

graphique de l'addiction, nous citons des travaux ayant développé l'idée qu'un substrat organique pourrait être à l'origine de la dépendance au bronzage [9], ainsi que des études ayant montré l'apparition d'un syndrome de sevrage chez ces sujets en cas de privation du comportement [10]. En effet, des travaux soulignent l'importance du système opioïde dans les processus addictifs à l'origine du renforcement positif [10]. Lors du contact avec la peau, le rayonnement UV active au niveau neurobiologique des récepteurs qui libèrent des opioïdes endogènes. Ceux-ci améliorent l'humeur, entraînent une sensation d'euphorie, atténuent la douleur et exercent un effet relaxant et anxiolytique.

Dans une étude réalisée en double insu, Kaur *et al.* ont comparé 2 cohortes de 16 sujets volontaires âgés de 18 à 34 ans, 8 pratiquant régulièrement le bronzage (8 à 15 séances/mois) et 8 rarement (moins de 12 séances/an) [10]. Chaque groupe était soumis, de manière randomisée, à un rayonnement chargé soit en lumière blanche, soit en lumière UV. Les clients occasionnels de salons de bronzage ne distinguaient aucune différence entre les deux types de rayonnement. Dans le cas d'une pratique fréquente, les clients décrivaient une préférence pour la lumière UV.

L'administration d'un antagoniste opioïde, la naltrexone, déclenche un syndrome de sevrage chez la moitié des personnes fréquentant régulièrement les cabines contre zéro chez les clients occasionnels. Ces résultats suggèrent que le bronzage excessif pourrait impliquer des circuits neurobiologiques communs avec d'autres addictions, avec apparition d'un syndrome de sevrage sous antagoniste des récepteurs aux opiacés. Cette étude est la seule qui tente de dépasser l'aspect descriptif pour suggérer une explication neurobiologique au comportement du bronzage excessif. Elle repose cependant sur un échantillon de très petite taille et le mécanisme reste

hypothétique. Nous retrouvons également, parmi ces personnes dépendantes au bronzage en cabine, certains traits de personnalité prédisposant aux addictions, comme la recherche de sensations et de nouveauté [1]. Il s'agit de facteurs psychologiques susceptibles de favoriser l'initiation des pratiques addictives ou l'installation de la dépendance.

2. Trouble du contrôle des impulsions

Les troubles du contrôle des impulsions sont définis par des désordres se caractérisant essentiellement par la non-résistance à l'impulsion ou à la tentation de commettre un acte dangereux, alors que le passage à l'acte est nuisible à l'individu ou à l'entourage [11]. Le bronzage excessif en cabine pourrait constituer un équivalent des troubles du contrôle des impulsions [11]. Les personnes éprouvent un sentiment d'excitation, de tension croissante et de plaisir avant la séance de bronzage en cabine, puis une satisfaction, une sensation de plaisir et de détente au moment de l'accomplissement de l'acte. En effet, ce comportement de bronzage à forte composante hédonique, marqué d'un désir impérieux et répété de manière excessive, interfère avec le fonctionnement habituel. Après avoir agi par impulsion, le sujet est envahi par un sentiment d'impuissance, de honte et de culpabilité [1].

3. Trouble obsessionnel compulsif

Cet autre modèle nosographique peut être envisagé. Les pensées intrusives ou obsessions, ou pensées obsédantes (recherche d'un lieu pour bronzer ou désir constant de bronzer) font intrusion dans la conscience du sujet et sont sources d'angoisse. Elles sont à l'origine de compulsions ou rituels qui sont des comportements répétitifs (séances répétées de bronzage en cabine) que le sujet se sent obligé d'accomplir en réponse à une obsession (recherche d'un lieu pour bronzer ou désir constant de bronzer), bien que reconnue comme excessive,

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

POINTS FORTS

- ➔ L'addiction aux cabines de bronzage est définie par la perte de contrôle par rapport à ce comportement.
- ➔ L'addiction est une maladie et non un manque de volonté ou un vice.
- ➔ Le traitement de la dépendance aux cabines de bronzage repose essentiellement sur certaines techniques de psychothérapie appelées les thérapies cognitives et comportementales.
- ➔ Plusieurs modèles nosographiques peuvent expliquer ce comportement.
- ➔ Il n'existe pas de contre-indication à consulter en addictologie.

pour diminuer l'anxiété et soulager le sujet [11]. D'après le DSM-IV-TR, les obsessions et les compulsions sont à l'origine de sentiments de détresse, d'une perte de temps considérable, et interfèrent avec les activités quotidiennes du sujet [11]. Les troubles obsessionnels compulsifs débutent chez les adolescents et l'adulte jeune, tranche d'âge d'apparition du bronzage excessif.

4. L'anorexie mentale

On retrouve dans l'anorexie mentale une préoccupation excessive concernant un défaut dans l'apparence, ainsi qu'une image déformée du corps à cause de l'interprétation faite de l'apparence. Dans l'anorexie mentale, le contrôle des calories constitue un comportement répété dans un objectif de maintien et de maîtrise qui n'est pas à l'origine de plaisir. Cet aspect constitue une différence avec le modèle addictif, dans lequel le comportement est répété car source de plaisirs premiers temps (renforcement positif). Le plaisir initial dans le bronzage en cabine s'oppose aux conduites de restriction et de privation de l'anorexie mentale. Ces sujets tentent de contrôler l'image de leur corps à travers le bronzage en s'astreignant à un comportement répété, comme l'anorexique s'astreint au contrôle répété des calories. Ces "accros" au bronzage restent persuadés que leur

corps musclé et bronzé contribuera à attirer le regard des autres [11]. De même, l'activité physique est devenue une véritable obligation, elle contraint et abîme le corps. Il ne s'agit pas de pratiquer une partie de tennis entre amis, mais de souffrir dans un effort solitaire, en élevant le niveau de difficulté pour éprouver de nouvelles sensations. Cette activité sportive (course à pied, musculation) ne détend pas, mais est pratiquée dans l'angoisse de grossir, de ne pas parvenir à maintenir cette belle plastique et donc de perdre ce pouvoir de séduction. Cet entretien permanent du corps devient une nécessité absolue qui ne mène pas au plaisir, mais à l'asservissement du corps et du quotidien par le miroir.

5. La dysmorphophobie

La dysmorphophobie, ou *Body Dysmorphic Disorder*, fait référence à une préoccupation excessive concernant un défaut imaginaire ou très léger de l'apparence physique (acné, cheveux, nez) [13]. En cas de défaut physique apparent, la préoccupation est démesurée, et se trouve à l'origine d'une souffrance cliniquement significative et d'une altération importante du fonctionnement social et professionnel [13]. La préoccupation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (une anorexie mentale où il existe une insatisfaction concernant

les formes et les dimensions du corps) [13]. Phillips *et al.* ont étudié la relation entre bronzage excessif en cabine et dysmorphophobie [14]. Parmi 200 sujets bronzeurs excessifs, 25 % présentaient les critères cliniques du DSM-IV de la dysmorphophobie corporelle [14]. Une préoccupation excessive centrée sur leur peau pâle ou claire à l'origine d'une perception d'un défaut de leur apparence était retrouvée chez 84 % d'entre eux [14]. La répétition des séances de bronzage a pour but de camoufler des rides, de l'acné ou des cicatrices ou de faire disparaître une peau jugée trop blanche [14]. Malgré cet aspect toujours plus bronzé, la personne se voit pâle, image jugée insupportable et à l'origine d'une importante souffrance psychique. Selon Phillips *et al.*, le bronzage excessif peut s'expliquer par la volonté de changer et d'améliorer un défaut perçu par le sujet [14]. Ces résultats offrent une explication alternative au bronzage excessif en cabine, en insistant sur l'esthétisme qui constitue la principale motivation chez les plus jeunes, pour lesquels les campagnes de prévention ont montré leurs limites [3].

Pistes thérapeutiques

L'information sur les dangers des ultraviolets n'a pas permis d'altérer le goût de ces sujets pour le bronzage en cabine, malgré des mises en garde répétées auprès des plus jeunes et des campagnes de sensibilisation. Les promesses d'un bronzage rapide chez ces patients, dont le comportement est motivé essentiellement par des raisons esthétiques, occultent trop souvent les risques induits [15]. Des actions de prévention sur les risques de ces excès ne sont en aucun cas une assurance de modification de ces pratiques, les sujets les plus informés étant souvent ceux qui adoptent les comportements les plus à risque en matière d'exposition solaire. L'utilisation de crèmes autobronzantes constitue un apport dans la prise en charge de ces patients en maintenant

l'aspect bronzé à l'origine de la sensation de beauté, mais reste insuffisante sur l'effet euphorisant et relaxant du bronzage.

Il n'existe pas de recommandations concernant la prise en charge de ces sujets. Aucune étude sur l'apport d'une pharmacothérapie dans l'addiction au bronzage en cabine n'a été retrouvée dans la littérature. Lorsqu'elles sont présentes, les comorbidités psychiatriques peuvent constituer un motif de consultation chez ces patients, qui ne sont pas demandeurs de soins auprès des psychiatres et des addictologues. Le diagnostic est le plus souvent posé par le dermatologue, qui apparaît comme un maillon essentiel dans la prise en charge de ces sujets.

Les thérapies cognitives et comportementales (TCC) pourraient être utilisées afin d'identifier et de corriger les pensées erronées liées au bronzage, et de proposer des stratégies de réduction progressive du temps d'exposition dans le but d'amener le patient vers un comportement solaire plus responsable [15].

Conclusion

La question du bronzage excessif en cabine illustre combien le concept d'addiction est appliqué à une variété croissante de comportements jugés dangereux dans une optique de prévention. De nombreux indices en faveur d'une dimension addictive de la recherche excessive de bronzage en cabine ont été retrouvés chez certaines personnes : le comportement entraîne un fort sentiment de plaisir, puis est à l'origine d'une perte de contrôle et d'une souffrance

psychique. Cependant, la méthodologie des travaux réalisés nous pousse à émettre certaines réserves en raison du faible effectif des études, des nombreux biais de recrutement et de sélection, de la validité supposée des échelles diagnostiques (m CAGE et m DSM IV-TR), de la pertinence de certaines questions posées et de l'absence de questionnement autour du syndrome de sevrage. La nosographie psychiatrique actuelle ne reconnaît pas ce trouble en tant qu'entité clinique, et il n'existe pas de recommandations concernant le traitement de ces patients. L'addiction constitue un concept de mieux en mieux accepté par le grand public et consensuel auprès des professionnels de santé. Pourtant, le bronzage excessif en cabine de bronzage pourrait être également évalué à partir de notions proches mais distinctes, comme le trouble des contrôles de l'impulsion, le trouble obsessionnel compulsif, l'anorexie ou la dysmorphophobie, catégories reconnues par la nosographie descriptive du DSM IV-TR.

Des approches plus qualitatives, explorant la signification du mécanisme du comportement, aussi bien sur le plan psychopathologique que neurobiologique, sont nécessaires afin d'améliorer notre compréhension du phénomène et la prise en charge de ces patients.

Bibliographie

- PETTIT A, LEJOYEUX M, REYNAUD M *et al.* Excessive indoor tanning as a Behavioral Addiction: a Literature Review. *Curr Pharm Des.* 2014;20:4070-4075.
- WARTHAN MM, UCHIDA T, WAGNER RF. UV light tanning as a type of substance-related disorder. *Arch Dermatol.* 2005;141:963-966.
- PETTIT A, KARILA L, CHALMIN F *et al.* Phenomenology and Psychopathology of excessive tanning. *Int J Dermatol.* 2014;53:664-672.
- HECKMAN CJ, EGLESTON BL, WILSON DB *et al.* A preliminary investigation of the predictors of tanning dependence. *Am J Health Behav.* 2008;32:451-464.
- MAYFIELD D, MCLEOD G, HALL P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry.* 1974;131:1121-1123.
- ZELLER S, LAZOVICH D, FORSTER J *et al.* Do adolescent indoor tanners exhibit dependency? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:589-596.
- SCHNEIDER S, KRÄMER H. Who uses sunbeds? A systematic literature review of risk groups in developed countries. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2010;24:639-648.
- MOSHER CE, DANOFF-BURG S. Addiction to Indoor Tanning: relation to anxiety, depression, and substance use. *Arch Dermatol.* 2010;146:412-417.
- LEVINS PC, CARR DB, FISHER JE *et al.* Plasma beta-endorphin and beta-lipoprotein response to ultraviolet radiation. *Lancet.* 1983;2:166.
- KAUR M, LIGUORI A, FLEISCHER AB *et al.* Side effects of naltrexone observed in frequent tanners: could frequent tanners have ultraviolet-induced high opioid levels? *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:916.
- PETTIT A, KARILA L, LEJOYEUX M. Quel cadre nosographique pour le bronzage excessif? *Encephale.* 2014;40:174-179.
- GERRITS MA, WIEGANT VM, VAN REE JM. Endogenous opioids implicated in the dynamics of experimental drug addiction: an in vivo autoradiographic analysis. *Neuroscience.* 1999;89:1219-1227.
- NOLAN B, TAYLOR SL, LIGUORI A *et al.* Tanning as an addictive behavior: a literature review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:12-19.
- PHILLIPS KA, CONROY M, DUFRESNE RG *et al.* Tanning in body dysmorphic disorder. *Psychiatr Q.* 2006;77:129-138.
- PETTIT A, MOUREAUX P, BONNET-BIDEAU JM *et al.* Le Soleil dans la peau. Robert Laffont, Paris, 2012

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

REVUES GÉNÉRALES

Pathologie vulvaire

Prise en charge des vulvodynies

RÉSUMÉ : Les vulvodynies sont définies comme un “inconfort vulvaire chronique, le plus souvent à type de brûlure, sans lésion visible pertinente et sans maladie neurologique cliniquement identifiable”. Le dermatologue a un rôle central d’identification de cette pathologie mal connue et sous-diagnostiquée. Il coordonne la prise en charge multidisciplinaire (qui sera longue), en ayant à l’esprit que les patientes ont derrière elles un long périple de consultations médicales diverses avec la prescription de nombreux traitements topiques inappropriés.

La vestibulodynie provoquée, qui est la forme la plus fréquente de vulvodynie et l’apanage de la femme jeune, est déclenchée par un stimulus qui ne devrait pas être algique. Les patientes décrivent surtout une dyspareunie d’intromission. Les principaux diagnostics différentiels sont le vaginisme et la névralgie pudendale.

La prise en charge comprend des antidépresseurs tricycliques à doses antalgiques, une kinésithérapie (*biofeedback*) et une psychothérapie. Si les patientes sont résistantes à la première ligne thérapeutique, de nouvelles thérapeutiques sont encore à l’étude (toxine botulique A).



→ F. PELLETIER, E. DEVEZA
Consultation spécialisée
de pathologie vulvaire,
CHRU Besançon, Département de
Dermatologie, BESANÇON.

Le dermatologue a un rôle central dans la prise en charge des vulvodynies. En effet, il doit en premier lieu éliminer une douleur vulvaire liée à une cause spécifique : cause inflammatoire (lichen), néoplasique (carcinome), infectieuse (herpès) ou neuropathique (zona). Le dermatologue coordonnera la prise en charge multidisciplinaire, qui sera longue, en ayant à l’esprit que les patientes ont souvent derrière elles un long périple de consultations médicales diverses, avec de nombreuses prescriptions de traitements topiques inappropriés.

Les vulvodynies sont définies comme un “inconfort vulvaire chronique, le plus souvent à type de brûlure, sans lésion visible pertinente et sans maladie neurologique cliniquement identifiable” par l’*International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) [1]. Même si les premières publications médicales au sujet des douleurs vulvaires inexplicables remontent à une quarantaine d’années, il est intéressant de constater

que des historiens avaient noté que la favorite du roi Louis XV, la marquise de Pompadour, avait peu d’intérêt pour les relations intimes et qu’elle “manquait d’allant” selon le roi. En effet, la marquise avait mal là où le roi s’aventurait, c’est-à-dire qu’elle avait des douleurs vulvaires. Dans son livre, Henri de Romèges rapporte qu’en prévision de rapports sexuels, la marquise s’enduisait de graisse d’oie parfumée à la cannelle, malheureusement sans effet sur les symptômes douloureux [2].

L’ISSVD a aussi proposé, depuis 2003, une terminologie et une classification des douleurs vulvaires. Parmi les douleurs vulvaires non liées à une douleur spécifique, c’est-à-dire les vulvodynies, on distingue les vulvodynies diffuses (s’étendant à l’ensemble de la vulve) des vulvodynies localisées à une zone anatomique (vestibulodynies, hémivestibulodynies ou clitoridodynies) [1]. Les vulvodynies sont provoquées par les rapports sexuels (dyspareunies orificielles principalement), mais aussi

par l'insertion d'un tampon ou le port de vêtements serrés... Elles peuvent également être spontanées ou mixtes.

Les vulvodynies sont mal connues et sous-diagnostiquées. Seulement 2 % des patientes ont eu connaissance de leur pathologie par un médecin avant que le diagnostic ne soit posé par un spécialiste [3]. La durée moyenne des douleurs est de 12 ans. Dans notre expérience, le délai diagnostique moyen était de 4,65 ans. Mais il s'agit du motif de consultation le plus fréquent chez les spécialistes en pathologie vulvaire. Selon les différentes études, leur prévalence est comprise entre 3 et 18 % [4]. Elles peuvent atteindre les femmes de tout âge, mais la vestibulodynie provoquée est l'apanage de la femme jeune: elle constitue la première cause de dyspareunie chez la femme de moins de 30 ans. La prévalence est aussi deux fois plus élevée chez les femmes caucasiennes que noires [3]. Cette pathologie concerne également les femmes en couple, avec un haut niveau d'études et actives professionnellement [3].

Le diagnostic de la vestibulodynie provoquée, qui est la forme la plus fréquente de vulvodynie, est un diagnostic clinique. Devant un antécédent de douleur déclenchée à l'entrée du vagin par un stimulus (rapport sexuel, pose d'un tampon, port d'un vêtement trop serré...) qui ne devrait pas être algique, définissant ainsi une allodynie, on doit rechercher cliniquement une vestibulodynie provoquée. Les patientes décrivent à l'interrogatoire des symptômes à type de brûlure vulvaire, d'inconfort vulvaire, voire de déchirement ou de sensation de muqueuse "à vif". Ces symptômes sont le plus souvent déclenchés, mais ils peuvent survenir de façon spontanée. Les patientes décrivent surtout une dyspareunie d'intromission, qui peut altérer de façon considérable la fonction sexuelle, allant parfois jusqu'à l'interruption complète de tout rapport. Chez une patiente installée en position



FIG. 1: Érythème vestibulaire en regard des glandes de Bartholin.

gynécologique, la douleur est reproduite par la pression peu appuyée d'un Coton-Tige en regard de l'orifice des glandes de Bartholin de part et d'autre du vestibule à 5 et 7 heures. L'effleurement du vestibule avec un Coton-Tige entraîne chez ces patientes une contraction réflexe des certains muscles du périnée que l'on peut qualifier d'"éréthisme vulvaire" [5]. La présence d'un érythème localisé en regard des glandes de Bartholin est possible mais inconstant (**fig. 1**). La recherche d'une atteinte musculaire associée est indispensable. Les muscles bulbo-spongieux, transverses profonds et les faisceaux pubo-vaginaux des muscles releveurs de l'anus peuvent être impliqués [5]. L'examen des territoires sensitifs tronculaires et radiculaires des régions pubienne, vulvaire et périnéale est normal.

La vestibulodynie est souvent précédée d'épisodes de candidoses vulvo-vaginales ou d'autres infections locales. Les vulvodynies s'accompagnent souvent de cystalgies à urines claires, de fibromyalgie, d'un syndrome de fatigue chronique ou de syndrome du côlon irritable [6]. La biopsie vulvaire n'a pas de place dans le diagnostic positif de vulvodynie ou de vestibulodynie provoquée, car il n'existe pas de critères histologiques.

En cas de vulve d'aspect normal, deux diagnostics différentiels sont toutefois à évoquer de façon systématique:

– la névralgie pudendale est définie par les critères de Nantes [7]. Il s'agit d'une

douleur s'étendant dans le territoire du nerf pudendal (jusqu'au clitoris), avec une douleur unilatérale prépondérante en position assise, sans réveil nocturne. Il n'y a pas de déficit sensitif et l'examen clinique est complété par une exploration électromyographique;

– le vaginisme est défini par le DSM-IV par une "contraction involontaire répétée persistante des muscles périnéaux qui entourent le tiers externe du vagin en cas de tentative de pénétration par le pénis, doigt, tampon ou spéculum. Il est responsable d'une contraction provoquée à l'idée même de tout contact sexuel." Cependant, les conséquences possibles d'une vulvodynie insuffisamment prise en charge peuvent être la survenue d'un vaginisme secondaire.

Traitement des vulvodynies

La prise en charge des vulvodynies doit être multidisciplinaire [8]. L'attention et l'empathie sont des préalables indispensables à un traitement efficace [9]. Il est nécessaire de nommer la pathologie et d'avertir la patiente que le traitement sera long.

1. Traitements locaux

Les topiques émoullissants ou cicatrisants ont un effet apaisant [9].

La lidocaïne (2 à 5 %, sous forme de gel, de gel visqueux ou de nébulisateur) est utile dans les vestibulodynies provoquées pour inhiber la douleur d'intromission, sans affecter la sensibilité des zones érogènes génitales [10]. Une amélioration des douleurs de 36 à 76 % a été rapportée [8].

Les lubrifiants sont utiles pour faciliter la pénétration, et pour lutter contre la sécheresse vulvaire et vaginale qui peut majorer les symptômes [9, 10].

La capsaïcine est une molécule agissant spécifiquement sur les récepteurs

REVUES GÉNÉRALES

Pathologie vulvaire

membranaires vanilloïdes sous-type 1 au niveau de la muqueuse vulvaire. Une augmentation de l'innervation intra-épithéliale a été mise en évidence chez les patientes atteintes de vulvodynie. Un effet antalgique de l'instillation de capsaïcine a été rapporté dans les cystalgies [11], mais aussi en application topique dans les vulvodynies. Cependant, la tolérance locale initiale est parfois mauvaise (érythème, douleur et œdème au site d'application).

On peut proposer une œstrogénothérapie vulvo-vaginale en cas d'atrophie vulvaire post-ménopausique, source de sécheresse (colpotrophine), afin d'améliorer la lubrification [10, 12].

Toute infection locale (candidose ou vaginose bactérienne) doit être traitée, car elle peut aggraver ou réenclencher les symptômes de vulvodynie. Sous forme de crème ou d'ovule, les topiques imidazolés ne doivent être prescrits qu'après confirmation mycologique d'une candidose vulvo-vaginale associée.

2. Traitements systémiques

La prise en charge médicamenteuse des douleurs de vulvodynie est la même que celle des douleurs neuropathiques chroniques [4]. Les antalgiques classiques sont, en règle générale, inefficaces [8].

Parmi les antidépresseurs tricycliques, l'amitriptyline est la molécule la plus utilisée. Elle est débutée à 10 mg par jour et augmentée progressivement, pour une dose moyenne maximale de 60 mg par jour. Une disparition complète de la douleur à 6 mois a été rapportée dans 47 % des cas [13]. En 2013, 2 études randomisées contrôlées confirmaient un effet bénéfique, mais avec un niveau de preuve insuffisant [14].

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine seraient efficaces à forte dose, mais ils sont peu prescrits en pratique courante [9].

L'efficacité des antiépileptiques sur la composante fulgurante des douleurs neuropathiques a été démontrée. La molécule la plus utilisée est la gabapentine, de 300 mg à 1 200 mg par jour. Son efficacité varie de 50 à 82 %, mais avec un niveau de preuve insuffisant [14, 15]. Peu de données sont disponibles sur l'efficacité de la prégabaline dans le traitement des pathologies vulvaires [16, 17].

Un traitement psychotrope est indiqué si un syndrome dépressif ou des symptômes d'anxiété généralisée sont présents.

On proposera un traitement hormonal substitutif en cas de signes de carence œstrogénique chez la femme ménopausée.

Un traitement anti-mycosique *per os* peut s'avérer utile en cas de candidoses vulvo-vaginales (CVV) récidivantes [9].

3. Chirurgie

Les indications chirurgicales sont à poser par des spécialistes en pathologie vulvaire après une évaluation psychologique et restent très limitées. L'intervention habituellement réalisée, à savoir la vestibulectomie, consiste en une excision du vestibule de 3 à 9 heures sur une horloge, emportant l'anneau hyménéal jusqu'à la ligne de Hart [10]. Les données de la littérature suggèrent une efficacité immédiate du traitement chirurgical avec un succès de 61 à 94 % sans données à long terme [10,16]. Cependant, le faible niveau de preuve des études et le caractère invasif ont rendu cette technique désuète.

4. Approche psychologique

Une séance d'éducation sexuelle peut s'avérer utile, notamment chez la femme jeune qui réduit parfois l'acte sexuel au coït [9]. Le recours à une psychothérapie de soutien est parfois nécessaire; cette démarche demande l'adhésion de la

patient. L'objectif est d'apaiser la souffrance psychique liée à la douleur chronique qui peut être un facteur d'entretien de la maladie. Cette méthode a prouvé son efficacité dans la prise en charge des patientes [10]. La thérapie cognitivo-comportementale semblait plus efficace que la psychothérapie de soutien d'après une étude randomisée sur 50 patientes [18], avec une diminution de 30 % de la douleur au moment des rapports [19].

5. Kinésithérapie vaginale

Des séances de rééducation périnéale, consistant en des massages des muscles périnéaux et des exercices de relaxation, ont montré leur efficacité [9, 10, 19]. Elles associent souvent des dilateurs que la patiente peut utiliser chez elle en complément de la kinésithérapie [9]. La kinésithérapie se base sur des techniques de *biofeedback*. La stimulation électrique nerveuse transvaginale a été comparée à un placebo dans une étude incluant 40 patientes, montrant une amélioration significative sur la douleur et la fonction sexuelle [9, 20]. Enfin, des cas cliniques ont rapporté un intérêt de l'acupuncture [8] et de l'hypnose [17].

6. Toxine botulinique A (TBA)

Une hypertonie des muscles du périnée (muscle élévateur de l'anus, transverse, bulbo-spongieux) [21], associée à une hypersensibilité de la muqueuse vulvaire, est une hypothèse plausible dans la physiopathologie multifactorielle de cette pathologie. Quelques études, dont la plus récente en 2015, ont montré l'efficacité de l'injection de 100 U de TBA (*fig. 2*) répartie de façon bilatérale dans les muscles péri-vaginaux, mais le caractère purement antalgique (par inhibition de la libération de neurotransmetteurs) n'a pas pu être exclu. On observait ainsi une efficacité significative sur la douleur, évaluée par une échelle visuelle analogique à 3 mois, avec un effet persistant à 6 mois sans nouvelle injection. La toxine botulique A permet une guérison



Fig. 2 : Injections de toxine botulique A à l'aide d'une aiguille de détection électromyographique.

pour près de 40 % des patientes à 2 ans [22]. Une amélioration significative de la qualité de vie générale (évaluée par le DLQI) et de la fonction sexuelle était notée chez les mêmes patientes. Ces traitements sont encore à l'étude [5, 22-24].

7. Injections intralésionnelles

Les injections intralésionnelles de corticoïdes et d'interféron n'ont pas montré de résultats convaincants [17].

8. Associations de patientes

Le rôle des associations de patientes est primordial pour le repérage et l'identification des symptômes, afin d'orienter les patientes auprès de professionnels de la santé à l'écoute de cette pathologie. Des fiches d'information très utiles sur les pathologies sont disponibles sur certains sites (lesclesdevenus.org, site de l'association Les Clés de Vénus).

Conclusion

Les vulvodynies, dont les vestibulodynies provoquées, sont considérées comme un syndrome douloureux et complexe, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire, médicale et paramédicale. Il est primordial de faire le diagnostic de cette pathologie chez des patientes ayant déjà parfois subi une longue errance diagnostique et de prise en charge thérapeutique.

POINTS FORTS

- ➔ Les vulvodynies, dont les vestibulodynies provoquées, sont considérées comme un syndrome douloureux et complexe, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire (médicale, kinésithérapeutique et psychologique).
- ➔ La vestibulodynie provoquée est la forme la plus fréquente ; elle constitue la première cause de dyspareunie chez la femme de moins de 30 ans.
- ➔ On doit en premier lieu éliminer une douleur vulvaire liée à une cause spécifique : cause inflammatoire, néoplasique, infectieuse ou neuropathique.
- ➔ Les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont la névralgie pudendale et le vaginisme.
- ➔ La vestibulodynie provoquée est une allodynie du vestibule vulvaire déclenchée par un stimulus habituellement non algogène. Il peut être reproduit par le test au Coton-Tige en regard de l'orifice des glandes de Bartholin. Elle entraîne une dyspareunie orificielle.

La prise en charge initiale s'articule autour d'un trépied thérapeutique comprenant :

- un traitement antalgique adapté (anti-dépresseurs tricycliques à doses antalgiques) ;
- une kinésithérapie corrective de l'hypertonie musculaire (*biofeedback*) ;
- une psychothérapie adaptée en fonction de l'état psychologique de la patiente.

Si les patientes sont résistantes à la première ligne thérapeutique, de nouvelles thérapeutiques sont encore à l'étude (toxine botulique A).

Bibliographie

1. MOYAL-BARRACCO M, LYNCH PJ. 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodinia: a historical perspective. *J Reprod Med*, 2004;49:772-777.
2. DE ROMEGES H. *Sexo-monarchie : ces obsédés qui gouvernaient la France*. Paris : M. Lafon, 2013: 203-204.
3. REED BD, PAYNE CM, HARLOW SD *et al*. Urogenital symptoms and pain history as precursors of vulvodinia: a longitudinal study. *J Womens Health* (Larchmt), 2012;21:1139-1143.
4. NUNNS D, MURPHY R. Assessment and management of vulval pain. *BMJ*, 2012; 344:e1723.
5. PELLETTIER F, PARRATTE B, PENZ S *et al*. Efficacy of high doses of botulinum toxin A for treating provoked vestibulodynia. *Br J Dermatol*, 2011;164:617-622.
6. HEDDINI U, BOHM-SARKE N, NILSSON KW *et al*. Provoked vestibulodynia: medical factors and comorbidity associated with treatment outcome. *J Sex Med*, 2012;9:1400-1406.
7. LABAT JJ, RIAANT T, ROBERT R *et al*. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurol Urodyn*, 2008;27:306-310.
8. NUNNS D, MANDAL D, BYRNE M *et al*. Guidelines for the management of vulvodinia. *Br J Dermatol*, 2010;162:1180-1185.
9. MOYAL-BARRACCO M, LABAT JJ. Vulvodynie et douleur pelvienne et périnéale chronique. *Prog Urol*, 2010;20:1019-1026.
10. SADOWNIK LA. Etiology, diagnosis, and clinical management of vulvodinia. *Int J Womens Health*, 2014;6:437-449.
11. DE SÈZE M, WIART L, FERRIÈRE JM *et al*. Instillations intravésicales de capsaïcine en urologie : des principes pharmacologiques aux applications thérapeutiques. *Prog Urol*, 1999;9:615-632.
12. BOHM-STARKE N. Medical and physical predictors of localized provoked vulvodinia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010; 89: 1504-1510.

REVUES GÉNÉRALES

Pathologie vulvaire

13. MUNDAY P, BUCHAN A, RAVENHILL G *et al.* A qualitative study of women with vulvodynia: II. Response to a multidisciplinary approach to management. *J Reprod Med*, 2007;52:19-22.
14. LEO RJ, DEWANI S. A systematic review of the utility of antidepressant pharmacotherapy in the treatment of vulvodynia pain. *J Sex Med*, 2013;10:2497-2505.
15. LEO RJ. A systematic review of the utility of anticonvulsant pharmacotherapy in the treatment of vulvodynia pain. *J Sex Med*, 2013;10:2000-2008.
16. LANDRY T, BERGERON S, DUPUIS MJ *et al.* The treatment of provoked vestibulodynia: a critical review. *Clin J Pain*, 2008;24:155-171.
17. REED BD, CARON AM, GORENFLO DW *et al.* Treatment of vulvodynia with tricyclic antidepressants: efficacy and associated factors. *J Low Genit Tract Dis*, 2006;10:245-251.
18. NGUYEN RH, ECKLUND AM, MACLEHOSE RF *et al.* Co-morbid pain conditions and feelings of invalidation and isolation among women with vulvodynia. *Psychol Health Med*, 2012;17:589-598.
19. BERGERON S, BINIK YM, KHALIFÉ S *et al.* A randomized comparison of group cognitive-behavioral therapy, surface electromyographic biofeedback, and vestibulectomy in the treatment of dyspareunia resulting from vulvar vestibulitis. *Pain*, 2001;91:297-306.
20. MURINA F, BIANCO V, RADICI G *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation to treat vestibulodynia: a randomized controlled trial. *BJOG*, 2008;115:1165-1170.
21. Anatomie du périnée féminin. Disponible sur : <http://www.fmp.usmba.ac.ma/umvf/UMVFmiroir/mae/basereference/SGF/SGF-Campus/cours-perinee.pdf>.
22. PELLETIER F, GIRARDIN M, PARRATTE B *et al.* Long-term assessment of quality of life and effectiveness of onabotulinumtoxin injections in provoked vestibulodynia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:106-111.
23. BERTOLASI L, FRASSON E, CAPPELLETTI JY *et al.* Botulinum neurotoxin type A injections for vaginismus secondary to vulvar vestibulitis syndrome. *Obstet Gynecol*, 2009;114:1008-1016.
24. BENNANI B, RAKI S, MONNIER D *et al.* Vestibulite vulvaire: traitement par la toxine botulique. *Ann Dermatol Venereol*, 2006;133:807-808.

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

Urticaire chronique spontanée: une nouvelle alternative pour les patients

L'urticaire chronique spontanée est une pathologie qui concerne près de 1 % de la population mondiale. Sa durée est estimée en moyenne entre 1 et 5 ans. En raison de son caractère soudain et imprévisible, l'urticaire chronique spontanée peut être assimilée à tort à une réaction allergique alors qu'il s'agit d'une hypersensibilité des mastocytes d'origine non allergique.

Les solutions thérapeutiques actuelles ne permettent pas de soulager l'ensemble des patients. En effet, le traitement par antihistaminiques anti-H1 conduit à une absence totale de symptômes chez moins de 50 % d'entre eux.

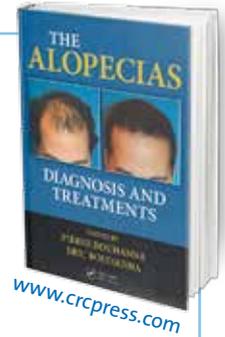
Dans ce cadre, l'omalizumab (Xolair) est indiqué chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante au traitement par antihistaminiques anti-H1. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant, qui se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E, diminuant ainsi le taux d'IgE libres autour du mastocyte. Cette diminution entraînerait elle-même une réduction du nombre de récepteurs à la surface des mastocytes. La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les 4 semaines. Elle doit être administrée par un professionnel de santé.

Xolair est un médicament d'exception qui doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'urticaire chronique spontanée. Soumis à la prescription initiale hospitalière, il peut être renouvelé par le dermatologue, le médecin interniste et le pédiatre.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Novartis.

LIVRE

The Alopecias: Diagnosis and Treatments*Drs P. Bouhanna, E. Bouhanna*

La chute de cheveu avec alopecie est l'un des problèmes les plus fréquents en dermatologie. Les experts internationaux les plus éminents dans le domaine du cuir chevelu ont été réunis dans cet ouvrage et abordent de façon pratique toutes les facettes de cette spécialité, telles que :

- la biologie du cheveu ;
- les différentes pathologies capillaires médicales ;
- les méthodes d'exploration : la trichoscopie, le phototrichogramme ;
- les différents traitements médicaux ;
- les diverses techniques de chirurgie réparatrice et esthétique : greffes à cheveux longs FUL ou greffes par extraction FUE par moteur ou robot, injections plaquettaires (PRP) ;
- les perspectives futures de traitement par les cellules souches ;
- les dernières recherches sur le clonage.

La spécificité des problèmes capillaires selon les différentes ethnies y est détaillée pour les patients afro-américains ou asiatiques.

Les traitements adjuvants, la dermopigmentation, les prothèses capillaires, les produits de camouflage et de cosmétologie y sont également abordés.

Le but de ce livre est de permettre à chaque praticien concerné par la pathologie du cheveu et du cuir chevelu d'arriver au diagnostic et au traitement approprié de façon concise, claire et éminemment pratique.

Nouvelle gamme iAlugen

S'appuyant sur leur maîtrise de l'application clinique de l'acide hyaluronique et sur leur expertise médicale en dermatologie, les laboratoires Genévrier complètent aujourd'hui leur offre et mettent à disposition une nouvelle gamme de soins réparateurs pour la peau : la gamme iAlugen Family.

Cette nouvelle gamme se compose de 5 références, sous forme de crème, de gel ou de patch, et vise à combattre les irritations cutanées du quotidien. Certaines références bénéficient d'une innovation technologique, l'osmo-hydratation, tandis que d'autres intègrent dans leur formulation de l'acide hyaluronique au pouvoir cicatrisant élevé.

La nouvelle gamme iAlugen s'adresse à toute la famille et s'articule autour de deux univers :

- l'univers "jeune maman et soin bébé" ;
- l'univers "famille - irritations cutanées".

La gamme iAlugen Family est vendue en pharmacie, en libre accès.

J.N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Genévrier.