

# réalités

*thérapeutiques en* DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Mensuel # 237 • Novembre 2014  
Cahier 1

## Comptes rendus des 10<sup>es</sup> JIRD

18 et 19 septembre 2014

Palais des Congrès de Versailles



# réalités

THÉRAPEUTIQUES  
EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

## DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

## SECRETARIAT DE RÉDACTION

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

Imprimeries de Champagne  
Z.I. Les Franchises  
Rue de l'étoile - 52200 Langres  
Commission Paritaire : 0117 T 81119  
ISSN : 1155-2492  
Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trimestre 2014



Cahier 1  
Novembre 2014 #237

JEUDI 18 SEPTEMBRE 2014

Peau et endocrinopathies

### ↳ MISES AU POINT INTERACTIVES

- 7 Peau et diabète : a-t-on vraiment avancé ?  
C. Francès
- 14 Thyroïde et peau  
P. Berbis

### ↳ QUESTIONS FLASH

- 18 • Syndrome des ovaires micropolykystiques : ce que doit savoir le dermatologue  
• Manifestations cutanées des carences : principaux aspects cliniques  
M. Dandurand

JEUDI 18 SEPTEMBRE 2014

Peau et gynécologie

### ↳ MISES AU POINT INTERACTIVES

- 22 Polémique autour de Diane 35 : actualités sur la contraception de la femme acnéique  
J. Martinelli, E. Drapier-Faure, M. Faure
- 27 HPV et muqueuse génitale féminine  
F. Aubin, D. Riethmüller

### ↳ QUESTIONS FLASH

- 32 Que rechercher chez la patiente avant de prescrire de l'acétate de cyprotérone ?  
M. Faure
- 33 Pemphigoïde gravidique : les clés du diagnostic et du traitement  
Ph. Berbis
- 34 Leucoplasie vulvaire  
C. Renaud-Vilmer
- 35 Le lichen scléreux (LS) vulvaire  
C. de Belilovsky



Un bulletin d'abonnement est en page 40.

Un cahier 2 "Dermatologie Esthétique" est routé avec ce numéro.

Un encart Technilase est inséré sous la couverture.

# VENDREDI 19 SEPTEMBRE 2014

## Peau de l'enfant et du nourrisson

### ⇒ MISES AU POINT INTERACTIVES

- 38** Doit-on réviser le diagnostic des pyodermites de l'enfant et difficultés de prise en charge ?  
T. Hubiche
- 41** Le psoriasis de l'enfant : a-t-on révolutionné la prise en charge ?  
A. Phan
- 46** Hémangiomes infantiles : bêtabloquants, *so what* ?  
O. Boccara
- 49** Microbiome cutané et dermatite atopique : un second génome ?  
O. Dereure

### ⇒ QUESTIONS FLASH

- 52** Les exanthèmes que l'on sait reconnaître  
T. Hubiche
- 52** • Dermatoses bénignes transitoires du nouveau-né
- 54** • Acné du nourrisson  
S. Barbarrot
- 55** Mastocytoses chez l'enfant : de la biologie moléculaire à la pratique quotidienne  
C. Bulai-Livideanu, S. Barete
- 57** Quand explorer une hypopigmentation chez l'enfant ?  
P. Vabres
- 58** Pelade de l'enfant : comment la prendre en charge ?  
P. Assouly
- 59** Gale du nourrisson : actualités diagnostiques et thérapeutiques  
B. Boralevi

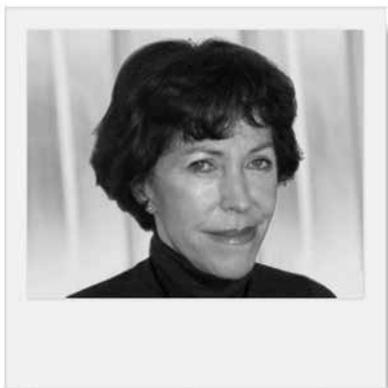
### ⇒ SYMPOSIUM

- 61** Du partage d'expériences à la prise en charge : un nouveau regard sur les dermatoses inflammatoires  
Compte rendu rédigé par C. Velter



## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Peau et diabète : a-t-on vraiment avancé ?



→ C. FRANCÈS  
Hôpital Tenon, PARIS.

**L**e diabète est une maladie en constante progression selon les données de la Fédération internationale du Diabète – surtout dans les pays pauvres – touchant aujourd’hui 382 millions de personnes dans le monde avec, en 2035, probablement 592 millions de personnes atteintes. Il est la cause de 5,1 millions de morts chaque année. Le diabète de type 2 (DNID) est de loin le plus fréquent, représentant 90 à 95 % des cas, et le diabète de type 1 5 à 10 % des cas. La prévalence de manifestations dermatologiques a été évaluée à 54-74 % chez les diabétiques selon les différentes séries de la littérature. Des infections seraient présentes chez 20 % des patients non insulinodépendants.

## Effets du diabète sur la peau

Des progrès importants ont été réalisés sur la compréhension de la peau normale diabétique au niveau moléculaire, aidés par les modèles animaux de diabète insulinodépendant et d’insulinorésistance [1]. À long terme, la glycosylation non enzymatique des protéines conduit à la glycosylation du collagène, la raréfaction des fibres élastiques. Le sorbitol tissulaire, résultant d’un shunt métabolique du glucose, est augmenté avec un fort pouvoir osmotique et toxique, un stress oxydatif, une inflammation. La métalloprotéinase 9 a une activité augmentée.

L’autofluorescence de la peau diabétique serait corrélée à la glycation des protéines du derme, aux complications cardiovasculaires, rénales et oculaires (rétinopathie). Il s’agit d’une émission de lumière par la peau entre 420 et 600 nm, mesurée par un spectrophotomètre après irradiation de la peau par une lumière entre 300 et 420 nm [2]. Si le diabète a un effet direct sur la peau, il agit également de manière indirecte par l’intermédiaire des anomalies vasculaires (microangiopathie et athérosclérose) et des anomalies neurologiques (sensitives, motrices et neurovégétatives).

## Complications dermatologiques du diabète

### 1. Les complications aiguës du diabète

Elles sont essentiellement représentées par les infections, favorisées par un

dysfonctionnement global des polynucléaires avec diminution du chimiotactisme et de la phagocytose lors de l’hyperglycémie. Elles sont dominées par les infections mycosiques, notamment à *Candida albicans*, mais comprennent également des infections bactériennes (corynebactéries, cocci à Gram positifs...), des infections opportunistes (sporotrichose, mucormycose...). Le risque relatif d’onychomycose et d’intertrigo interorteils a été évalué entre 1,5 et 2,8 selon les études chez les diabétiques par rapport à la population générale [3]. Les dermatophytes usuels (*Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*) sont les germes les plus souvent responsables chez les sujets non diabétiques, mais les infections à *Candida albicans* semblent bien plus fréquentes que dans la population non diabétique, pouvant atteindre 30 % des onychomycoses.

Les xanthomes éruptifs sont une manifestation d’une hypertriglycéridémie majeure souvent associée à un diabète non contrôlé. La carence en insuline est responsable d’un déficit en lipoprotéine lipase et d’une élévation des triglycérides circulants. L’éruption est faite de multiples papules jaunâtres, fermes, entourées d’un halo érythémateux, quelquefois prurigineuses et parfois même douloureuses. Ils siègent sur la face d’extension des membres et des articulations. Les lésions disparaissent progressivement avec la normalisation des anomalies métaboliques associées (hyperlipémie, hyperglycémie, acidocétose) après la mise sous insuline.

## MISES AU POINT INTERACTIVES

**2. Les complications chroniques du diabète**

Elles comprennent essentiellement la dermatopathie, la bullose diabétique, la capillarite purpurique et pigmentée, le sclérœdème de Buschke, la cheiroarthropathie, le prurit et les manifestations cutanées du pied diabétique.

>>> La dermatopathie est une des manifestations cutanées les plus fréquentes (20-25 %) chez les diabétiques, corrélée à la microangiopathie, bien qu'elle ne soit pas spécifique, présente dans plus de 10 % des cas de sujets non diabétique. Il s'agit de lésions atrophiques, arrondies, hyperpigmentées, bilatérales, siégeant sur la face antérieure des jambes (**fig. 1**). Les lésions sont asymptomatiques, probablement cicatricielles postinflammatoires ou post-traumatiques. L'histologie est peu spécifique, retrouvant sur les lésions récentes un œdème dermique, une extravasation sanguine et un infiltrat lymphocytaire modéré. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors d'une protection contre les traumatismes.



**FIG. 1 :** Lésions rondes et pigmentées de dermatopathie diabétique.

>>> Des bulles tendues, souvent multiples, de taille variable, peuvent survenir chez les anciens diabétiques en dehors de toute pathologie auto-immune, infectieuse ou de stase et de traumatisme connu. L'apparition est spontanée, en peau saine, sur les faces d'extension des membres surtout inférieurs (**fig. 2**). Le liquide de



**FIG. 2 :** Bulles en peau saine chez un diabétique.

bulle est stérile. L'histologie cutanée retrouve un clivage dermo-épidermique ou intraépidermique avec un infiltrat périvasculaire de faible intensité. L'immunofluorescence directe est négative. Les lésions sont habituellement asymptomatiques ; l'évolution se fait vers la formation d'une croûte et une guérison spontanée en quelques semaines. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors des soins locaux usuels. L'origine en est probablement traumatique sur peau fragile. La capillarite purpurique et pigmentée est également un témoin de la fragilité cutanée des diabétiques.

>>> Le sclérœdème de Buschke touche environ 2 à 3 % des sujets diabétiques non insulino-dépendants, volontiers obèses. Il se caractérise par un épaississement cutané important débutant au niveau de la nuque et du haut du dos, s'étendant progressivement en pèlerine sur le tronc et quelquefois les membres supérieurs. Les extrémités sont respectées ; il n'y a pas d'atteinte viscérale. La peau est difficilement plissable, indurée, brillante (**fig. 3**). L'histologie cutanée retrouve un derme épaissi avec des



**FIG. 3 :** Sclérose en pèlerine chez un homme diabétique avec surcharge pondérale.

dépôts de glycosaminoglycanes entre les faisceaux de collagène, une augmentation des mastocytes. L'évolution est chronique, sans tendance à la régression. Le traitement est décevant ; quelques cas dans la littérature ont régressé partiellement sous photothérapie ou immunoglobulines intraveineuses [4].

>>> La cheiroarthropathie est observée au cours de diabètes prolongés, sévères, compliqués de rétinopathie et de neuropathie. Elle associe une sclérose cutanée des extrémités et un enraidissement articulaire avec un signe de la prière, caractérisé par l'impossibilité d'étendre complètement les doigts lors de l'accolement des deux mains (*fig. 4*). La sclérose des extrémités débute typiquement par le cinquième doigt et s'étend progressivement touchant les articulations interphalangiennes, métacarpo-phalangiennes et le poignet. La peau est épaissie, de couleur cireuse ; les lésions sont mal limitées sans Raynaud ni mégacapillaires à la capillaroscopie. Les lésions s'améliorent discrètement avec le contrôle au long cours du diabète.

>>> Par ailleurs, 20 à 30 % des patients, diabétiques depuis plus de 10 ans, présentent un épaississement cutané du



**Fig. 4 :** Signe de la prière avec incapacité d'extension complète des doigts.

dos des mains mais également des pieds en comparaison avec des sujets contrôlés non diabétiques.

>>> Le prurit généralisé chronique a longtemps été considéré comme une complication chronique du diabète. En fait, il n'y a pas d'association significative entre diabète et prurit généralisé, d'où la nécessité de réaliser le même bilan que chez les sujets non diabétiques, notamment la recherche d'une insuffisance rénale, d'une sécheresse cutanée, elles-mêmes favorisées par le diabète. À l'inverse, les prurits localisés anaux ou génitaux sont fréquents chez les diabétiques et le plus souvent en rapport avec une candidose.

>>> Le pied diabétique est un problème majeur de santé publique car fréquent (7 à 15 % des diabétiques), sévère avec un risque augmenté ( $\times 2,4$ ) d'amputation et de létalité, coûteux (571 millions d'euros par an en hospitalisation en France). Deux articles récents lui ont été consacrés détaillant la physiopathologie, la prévention et leur prise en charge [5, 6].

Brièvement, tout diabétique avec une neuropathie et/ou une artérite des membres inférieurs est exposé à un risque d'amputation des pieds, qu'il est possible de prévenir grâce à une surveillance étroite et une compréhension correcte des mécanismes impliqués. L'amyotrophie, la raideur articulaire et les troubles de la sensibilité profonde sont à l'origine de troubles statiques, responsables de cors et de durillons. Du fait de l'hyposensibilité à la douleur, les sujets perdent toute défense de l'intégrité de leurs pieds. Des bulles mécaniques se forment sous les durillons, se fissurant et se surinfectant secondairement. Le flux sanguin, du fait de l'artérite et de la microangiopathie, est alors incapable d'augmenter et de répondre aux besoins accrus en oxygène pour limiter l'infection, d'où la formation d'abcès s'ouvrant à la peau (mal perforant plantaire). La

transformation en cellulite, favorisée par l'altération des fonctions des polynucléaires neutrophiles, menace tendons, articulations et os.

Il est important d'apprécier les facteurs de risque du pied diabétique :

- risque modéré en cas de pieds normaux, d'âge supérieur à 40 ans, de durée de diabète supérieur à 10 ans ;
- risque élevé en cas de neuropathie ou d'artériopathie ;
- risque très élevé en présence d'une plaie, de déformation des pieds ou d'antécédent d'amputation.

La prévention fait intervenir le dermatologue qui doit traiter les mycoses interdigitales et unguéales, les durillons, les callosités en collaboration étroite avec les endocrinologues, infirmières, podologues, généralistes et angiologues. Les ongles des pieds chez le diabétique sont souvent glycosylés, hypovascularisés avec un aspect jaunâtre parfois épaissi en distalité, pouvant donner le change avec une mycose unguéale, d'où la nécessité de prélèvement mycologique unguéal positif avant tout traitement spécifique.

## Dermatoses associées au diabète

>>> Le psoriasis s'est ajouté récemment à la liste des dermatoses associées au diabète. Ainsi, dans une étude nationale danoise sur 4 614 807 sujets de plus de 10 ans suivis de 2 à 3 ans, 52 613 avaient un psoriasis dont 6 784 sévère. L'incidence d'apparition d'un diabète était de 3,67 (IC : 3,65-3,69) pour la population non psoriasique, 6,93 (IC : 6,63-7,25) pour les psoriasis modérés et 9,65 (IC : 8,68-10,73) pour les psoriasis sévères. Après comparaison avec la population non psoriasique, le risque relatif de développer un diabète était de 1,49 (IC : 1,43-1,56) pour l'ensemble des psoriasis et de 2,13 (IC : 1,91-2,37) en cas de psoriasis modéré ou sévère [7].

## MISES AU POINT INTERACTIVES



**FIG. 5 :** Nécrobiose lipéidique de la face antérieure d'une jambe.

La nécrobiose lipéidique est une dermatose rare, survenant chez 0,3 % des diabétiques. Selon les études, 11 à 65 % des sujets avec nécrobiose lipéidique seraient diabétiques [8]. Les lésions débutent par des papules ou des nodules rouge-brun, confluent en plaques irrégulières, le plus souvent sur la face antérieure des jambes. Le centre devient jaune orangé en raison d'une surcharge graisseuse, atrophique, lisse, parfois télangiectasique (**fig. 5**). Les bords sont nettement infiltrés, polycycliques, à limites nettes et restent rouge violacé. Les lésions sont indolentes, de progression lente. Après plusieurs années d'évolution, l'évolution vers une ulcération centrale peut survenir spontanément ou après un traumatisme minime.

L'évolution est habituellement chronique, mais une régression peut s'observer dans 1 cas sur 5. La dégénérescence en carcinome épidermoïde est exceptionnelle. L'aspect histologique, variable selon le stade évolutif de la lésion, confirme le diagnostic. Aucun traitement n'a démontré son efficacité de façon certaine. En première intention, les dermocorticoïdes de niveau I sous occlusion (film de polyuréthane, hydrocolloïde mince) sont utilisés sur

les lésions récentes ou sur la bordure pour freiner l'extension des lésions. Le tacrolimus topique à 0,1 % 2 fois par jour a été efficace dans certaines observations. D'autres traitements ont été proposés : ciclosporine, corticothérapie générale, anti-TNF, exérèse-greffe. Le bénéfice/risque de ces traitements est indispensable à évaluer avant toute prescription.

L'*acanthosis nigricans* est un marqueur d'endocrinopathies caractérisées par une insulino-résistance dont font partie le diabète non insulino-dépendant et/ou l'obésité. Il se traduit cliniquement par des placards cutanés symétriques épais de pigmentation brune, à surface veloutée ou verruqueuse, localisés préférentiellement dans les plis de flexion, particulièrement les plis axillaires (**fig. 6**), inguinaux et la nuque. Histologiquement, existent une hyperkératose marquée, une papillomatose et une acanthose épidermique. L'insulino-résistance au cours du diabète de type II ou de l'obésité serait secondaire à une diminution du nombre de récepteurs fonctionnels à l'insuline. La survenue d'un *acanthosis*



**FIG. 6 :** *Acanthosis nigricans* endocrinien d'une aisselle.

*nigricans* au cours du DNID résulterait d'une fixation de l'insuline en excès sur les récepteurs à l'*insulin-like growth factor* (IGF) situés sur les kératinocytes, stimulant leur prolifération. Des signes d'hyperandrogénisme sont souvent associés. Enfin, dans quelques rares cas, le syndrome d'insulino-résistance avec *acanthosis nigricans* et DNID s'associe à une lipotrophie. Cette forme est congénitale dans 60 % des cas, autosomique récessive ou auto-immune, notamment associée à une dermatomyosite.

Il n'existe pas de traitement satisfaisant de cette affection ; il est conseillé de réduire la surcharge pondérale en recommandant un régime hypocalorique et des exercices physiques pour diminuer l'insulino-résistance périphérique. Les rétinoïdes locaux et la vaseline salicylée combattent l'hyperkératose, le calcipotriol, l'hyperprolifération épidermique.

L'épaississement granité des dos des mains en regard de la face dorsale des articulations des mains est connu sous le nom de papules de Huntley (**fig. 7**). La biopsie de ces lésions montre une acanthose, une papillomatose et une importante hyperkératose sans composante inflammatoire. Leur prévalence a été évaluée à 72 % chez 202 sujets diabétiques *versus* 12 % chez 48 sujets contrôles [9].



**FIG. 7 :** Épaississement granité du dos des interphalangiennes proximales des mains ou papules de Huntley.

Le vitiligo est une manifestation rare du diabète, surtout observé au cours du type 1 (10 %).

Les malades avec angiodermite nécrotique ont une hypertension artérielle dans 90 % des cas et un diabète dans 30 % des cas.

## Dermatoses liées aux traitements du diabète

Les sulfamides hypoglycémiantes sont responsables dans 2 à 5 % des cas d'une toxidermie survenant habituellement dans le premier mois de traitement. L'éruption est le plus souvent un exanthème maculopapuleux, bien que des réactions urticariennes soient également possibles. Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent rarement induire des réactions photoallergiques et phototoxiques.

Dans la famille des gliptines, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux stimulant la sécrétion d'insuline et freinant celle du glucagon, action modulée en fonction de la glycémie, la vildagliptine a été incriminée à l'origine de pemphigoïdes bulleuses [10]. Les mécanismes impliqués sont encore inconnus (modification de l'immunité ou altération de la membrane basale devenant allergénique?).

Les réactions aux insulines sont rares avec les insulines recombinantes ou purifiées. Des réactions locales retardées peuvent survenir aux sites d'injection dans 1 % des cas lors du premier mois, disparaissant en quelques semaines alors que le traitement est maintenu. Il s'agit d'une papule ou d'un nodule prurigineux survenant dans les 24 à 48 heures après l'injection.

Les réactions allergiques urticariennes ou systémiques existent ; elles doivent être explorées par *prick tests* et intradermoréactions. La spécificité de ces tests varie suivant les équipes, valables uniquement en cas de négativité du fait de 15 % de faux positifs dans certaines équipes, plus spécifiques dans d'autres avec des techniques différentes. Une étude multicentrique est en cours avec standardisation des techniques, exploration de la sensibilité et la spécificité de ces tests, étude dont Catherine Pecquet est co-investigatrice à l'hôpital Tenon. En cas d'allergie prouvée à l'insuline, le traitement fait appel aux antihistaminiques, aux corticostéroïdes. Une induction de tolérance est envisageable en augmentant très progressivement les doses grâce aux pompes à insuline [11]. Les lipoatrophies liées à une synthèse d'anticorps, anti-insuline ne surviennent plus avec les nouvelles insulines recombinantes ou purifiées.

Les pompes à perfusion sous-cutanée peuvent favoriser les infections, donner des réactions locales à type d'induration. Les pansements utilisés pour les tenir peuvent eux-mêmes avoir un effet caustique ou allergique.

En conclusion, les avancements de ces dernières années concernent essentiellement une meilleure connaissance des anomalies biochimiques et moléculaires de la peau normale diabétique. Les dermatologues ont un rôle important dans la prise en charge du pied diabétique. Le développement de nouveaux traitements s'est accompagné de nouveaux effets secondaires cutanés. L'exploration et le traitement des véritables allergies à l'insuline seront prochainement plus standardisés.

## Bibliographie

1. QUONDAMATTEO F. Skin and diabetes mellitus: what do we know? *Celle Tissue Res*, 2014;355:1-21.
2. YASUDA M *et al*. Relationship of skin autofluorescence to severity of retinopathy in type 2 diabetes. *Current Eye Res*, 2014 May 28 early on line, 1-8.
3. GUPTA AK, HUMKE S. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *Eur J Dermatol*, 2000;10:379-384.
4. BARDE C, MASOUYÉ I, SAURAT JH *et al*. Sclérodème de Buschke chez un diabétique : traitement par immunoglobulines intraveineuses. *Ann Dermatol Vénérol*, 2009;136:360-363.
5. ALAVI A, SIBBALD RG, MAYER D *et al*. Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70: 1.e1-18.
6. ALAVI A, SIBBALD RG, MAYER D *et al*. Diabetic foot ulcers: Part II. Management. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:21.e1-24.
7. KHALID U, HANSEN PR, GISLASON GH *et al*. Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes Care*, 2013;36:2402-2407.
8. SENET P, CHOSIDOW O. Manifestations cutanéo-muqueuses du diabète. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Dermatologie*, 2011;98-866-A-10; 8 pages.
9. CABO HA. Thick skin syndrome in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000;14:143-144.
10. BÉNÉ J, JACOBSONNE A, COUPE P *et al*. Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, May 24, early on line.
11. HASSELMANN C, PECQUET C, BISMUTH E *et al*. Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. *Diabetes & Metabolism*, 2013;39:174-177.

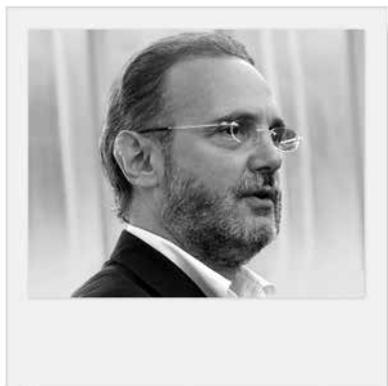
L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.





## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Thyroïde et peau



→ P. BERBIS  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Nord, MARSEILLE.

## Manifestations cutanées accompagnant les dysthyroïdies

Les signes cutanés accompagnant les dysthyroïdies sont, sauf le myxœdème pré tibial, non spécifiques et rarement révélateurs.

>>> Hyperthyroïdie: la peau est chaude; il existe souvent une hyperhidrose. On peut noter une alopecie diffuse, des ongles cassants et friables, une onycholyse distale, un prurit, un myxœdème pré tibial.

>>> Hypothyroïdie: la peau est épaisse, sèche. Les cheveux et les poils sont rarifiés et cassants (dépilation de la queue du sourcil classique). Les ongles sont striés, cassants; il existe parfois une kératodermie palmoplantaire.

## Myxœdème pré tibial

Le myxœdème pré tibial (MPT) est associé de manière largement prédominante à la maladie de Basedow (99 %). Les cas associés à la thyroïdite d'Hashimoto sont très rares. L'exophtalmie se développe 1 à 2 ans après le diagnostic d'hyperthyroïdie, le MPT en moyenne 1 an après le début de l'exophtalmie, mais des développements plus tardifs sont fréquents. Le MPT est exceptionnellement prévalent. L'acropachie est plus tardive [1]. Le MPT ne s'observe que chez 0,5 à 4,3 % des patients atteints de maladie de Basedow.

## Pathogénie

Le mécanisme pathogénique du MPT est comparable à celui conduisant à l'exophtalmie, à savoir une accumulation tissulaire de glycosaminoglycane (GAG). Cette accumulation se fait au sein du derme puis de l'hypoderme. La présence de récepteurs à la TSH a été montrée sur les fibroblastes cutanés [2]. L'activation fibroblastique avec synthèse accrue et hypersécrétion de GAG est la conséquence de la fixation des auto-anticorps antirécepteurs à la TSH sur ces fibroblastes. *In vitro*, le sérum de patients atteints de maladie de Basedow et de MPT stimulent des fibroblastes normaux pour produire des GAG [3]. Dès lors, comment expliquer la localisation pré tibiale largement préférentielle et l'inconstance du MPT: surexpression de ces récepteurs de la région pré tibiale?

Un mécanisme immunologique non spécifique associé n'est pas à exclure (infiltrat dermique lymphocytaire T

activé: sécrétion d'IL1 et de TGF pouvant stimuler les fibroblastes) [4]. Enfin, l'hypodébit lymphatique des membres inférieurs pourrait favoriser l'accumulation des cytokines et expliquer cette topographie spécifique. Les formes éléphantiasiques sont la résultante probable de la compression des lymphatiques par l'accumulation des dépôts de mucine.

## Aspects cliniques

La topographie de loin la plus fréquente se situe, de manière bilatérale et symétrique, au niveau des régions pré tibiales. L'atteinte du dos des orteils a été rapportée comme une forme précoce et doit être connue. Des topographies plus rares ont été notées, de manière très anecdotique, laissant supposer le caractère finalement diffus du MPT (dermopathie thyroïdienne): dos, cicatrices post-traumatiques, brûlures. Dans sa forme typique, le MPT se présente comme un épaissement cutané de couleur rosée en plaques circonscrites, d'épaisseur et de taille variable (**fig. 1**). Une hyperhidrose, une hyperkératose, une dilatation des orifices pileux avec aspect en peau d'orange sont fréquentes. Les formes diffuses représentent 40 % des MPT, les formes en plaques 25 %, les formes



FIG. 1: Myxœdème pré tibial: aspect clinique.

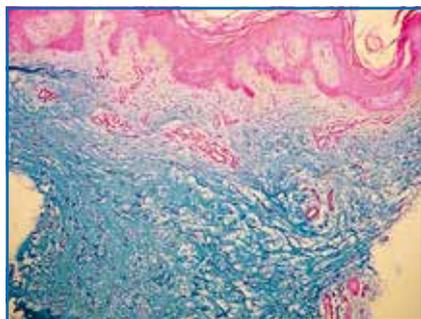
nodulaires 15 %, les formes éléphantiasiques 5 % [1].

Le tabagisme est un facteur d'aggravation reconnu de l'exophtalmie [5]. Il n'y a pas d'études disponibles pour le MPT. L'acropachie [6], plus rare que le MPT (20 % des MPT), se manifeste par un épaississement des parties molles des extrémités (doigts/orteils). Elle est, en règle, asymptomatique.

Au plan radiologique, on note un épaississement fusiforme des parties molles des doigts et une ossification périostée des phalanges. Elle serait la conséquence d'une activation auto-immune des fibroblastes périostés.

### Aspects microscopiques

L'aspect le plus caractéristique est celui d'une accumulation de GAG dans le derme réticulaire, se traduisant par une fixation intense du bleu alcian (mucine) (**fig. 2**). Les fibres collagènes sont fragmentées et réduites. Il existe fréquemment un infiltrat lymphocytaire, une élévation modérée du nombre de mastocytes. L'épiderme est plus ou moins acanthosique, papillomateux, hyperkératosique [7]. En microscopie électronique, on note un réticulum endoplasmique fibroblastique dilaté, témoin d'une hyperactivité de synthèse et de sécrétion, ainsi qu'un matériel



**FIG. 2.** Myxoedème pré tibial: aspect microscopique – accumulation de mucine (coloration au bleu alcian).

amorphe dense avec électrons à la surface des fibroblastes [8].

### Traitement

La lutte contre les facteurs d'aggravation (tabac, surpoids [formes éléphantiasiques]) doit être mise en œuvre. La normalisation de la fonction thyroïdienne n'a, en règle, pas d'impact significatif sur le MPT, à la différence de l'exophtalmie. Les dermocorticoïdes sous occlusion nécessairement ont un effet très partiel; les traitements doivent être prolongés [9]. Les injections intralésionnelles de corticoïdes peuvent avoir un intérêt dans les formes nodulaires uniquement [10]. L'expérience des traitements systémiques s'est faite dans la littérature à travers leur prescription pour l'exophtalmie associée au MPT, notamment la corticothérapie générale. Les immunoglobulines intraveineuses ont pu apporter une amélioration significative dans quelques cas [11], mais se sont révélées inefficaces dans un cas d'atteinte éléphantiasique [12]. Le rituximab (Mabthera, un anti-CD20) n'a fait l'objet que de quelques cas seulement. Cette molécule a montré son efficacité dans diverses pathologies auto-immunes (substratum auto-immun supposé du MPT). Dans l'observation de Heyes *et al.* [13], seule l'association plasmaphèreses-rituximab a permis une amélioration d'un cas sévère. La chirurgie peut avoir un intérêt dans certaines formes nodulaires, avec cependant un risque de récurrence sur les cicatrices.

### Évolution à long terme

Schwartz *et al.* [14] ont rapporté les données d'un suivi sur 25 ans de patients atteints de maladie de Basedow traitée. Les éléments relatifs à ceux qui présentaient un MPT sont particulièrement intéressants (rémission complète dans 50 % des cas à 17 ans, jusqu'à 70 % à 25 ans).

## Association urticaire chronique spontanée (UCS)-thyroïdite auto-immune (TAI)

### 1. Données épidémiologiques

L'identification du lien UCS-TAI a été rapportée pour la première fois en 1983 [15]: 140 patients présentant une UCS, 17 (12 %) possédaient des titres élevés d'anticorps antithyroïdiens (AAT), 8 d'entre eux une dysthyroïdie. Seuls 5 % des sujets contrôles avaient des AAT positifs. Une nette prépondérance féminine était notée (15/2). On note en effet, pour cette association, une prévalence féminine très nette. Pour Zauli *et al.* [16], une TAI est notée chez 23 % des patients présentant une UCS. Un dysfonctionnement thyroïdien est noté chez 42 % de ces patients. En règle générale, il s'agit essentiellement d'études ponctuelles. Il est possible que des suivis longitudinaux accentueraient la fréquence de cette association. La TAI est une maladie d'Hashimoto dans la très grande majorité des cas, une maladie de Basedow beaucoup plus rarement (cas anecdotiques).

L'association UCS-TAI a été également observée chez l'enfant [17]. 87 enfants et adolescents de 7 à 17 ans présentant une UCS ont fait l'objet d'un suivi prolongé (7 ans). 8 (4,3 %) ont développé des auto-anticorps antithyroïdiens; 3 ont développé une hypothyroïdie dans le suivi. Le traitement de l'hypothyroïdie n'a pas permis d'améliorer l'urticaire dans cette série. Elle met en avant la nécessité de répéter les bilans thyroïdiens en cas d'UCS.

### 2. Liens pathogéniques

**Les AAT sont-ils les témoins d'un terrain auto-immun associé à l'UCS ou pathogènes?** L'UCS est perçue actuellement comme une maladie auto-immune probable. Le test au sérum autologue (TSA) est positif dans un nombre très significatif de cas. Des auto-anticorps

## MISES AU POINT INTERACTIVES

de type IgG dirigés contre la sous-unité alpha de FcεRI (récepteur de haute affinité pour les IgE) ont été mis en évidence chez des patients présentant une UCS. Les FcεRI sont présents à la surface des cellules de Langerhans (rôle dans la pathogénie de la dermatite atopique), des mastocytes, des basophiles. La liaison auto-Ac-FcεRI entraînerait la dégranulation mastocytaire. *In vitro*, le sérum des patients présentant l'association UCS + TAI (Hashimoto) entraîne la dégranulation de basophiles normaux, même en l'absence d'auto-Ac anti-FcεRI, posant ainsi la question du rôle direct des auto-Ac antithyroïdiens. Il semble par ailleurs exister une autoréactivité mastocytaire chez certains patients présentant une TAI. Dans la série de 154 patients présentant une TAI sans UCS, un TSA était positif dans 51 % des cas. [18]. L'hypothèse d'une réactivité AAT-FcεRI mastocytaire peut donc être soulevée mais non prouvée encore. Une action immunomodulatrice de la TSH pourrait aussi être avancée.

### 3. TAI : facteur de gravité au cours de l'UCS ?

Une étude a noté une évolution globalement plus sévère de l'urticaire en cas de TAI associée [19]. Missaka *et al.* [20] ont noté, au cours d'une étude ayant inclus 115 patients présentant une UCS, un risque d'angioedème 16 fois supérieur dans le groupe UCS + TAI.

### 4. L-thyroxine et UCS

Quelques cas anecdotiques [21] ont montré l'efficacité d'un traitement par L-thyroxine chez des patients présentant

une UCS multirésistante. Ces données, pour intéressantes qu'elles soient, ne peuvent cependant être appliquées dans la pratique quotidienne en l'absence d'étude structurée évaluant notamment la tolérance d'un tel traitement chez des euthyroïdiens.

### Bibliographie

- FATOURECHI V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012;26:553-565.
- CIANFARANI F, BALDINI E, CAVALLI A *et al.* TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol*, 2010;130:93-101.
- CHEUNG HS, NICOLOFF JT, KAMIEL MB *et al.* Stimulation of fibroblast biosynthetic activity by serum of patients with pretibial myxedema. *J Invest Dermatol*, 1978;71:12-17.
- PRABHAKAR BS, BAHN RS, SMITH TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev*, 2003;24:802-835.
- PRUMMEL MF, WIERSINGA WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*, 1993;269:479-482.
- FATOURECHI V, AHMED DD, SCHWARTZ KM. Thyroid acropachy: report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:5435-5441.
- KONRAD K, BRENNER W, PEHAMBERGER H. Ultrastructural and immunological findings in Graves' disease with pretibial myxedema. *J Cutan Pathol*, 1980;7:99-108.
- ISHII M, FURUKAWA M, OKADA M *et al.* The use of improved ruthenium red staining for the ultrastructural detection of proteoglycan aggregates in normal skin and lichen myxoedematosus. *J Cutan Pathol*, 1984;11:292-295.
- VOLDEN G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol*, 1992;72:69-71.
- DENG A, SONG D. Multipoint subcutaneous injection of long-acting glucocorticoid as a cure for pretibial myxedema. *Thyroid*, 2011;21:83-85.
- ANTONELLI A, NAVARRANNE A, PALLA R *et al.* Pretibial myxedema and high-dose intravenous immunoglobulin treatment. *Thyroid*, 1994;4:399-408.
- TERHEYDEN P, KAHALY GJ, ZILLIKENS D *et al.* Lack of response of elephantiasic pretibial myxoedema to treatment with high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Dermatol*, 2003;28:224-226.
- HEYES C, NOLAN R, LEAHEY M *et al.* Treatment-resistant elephantiasic thyroid dermopathy responding to rituximab and plasmapheresis. *Australas J Dermatol*, 2012;53:e1-e4.
- SCHWARTZ KM, FATOURECHI V, AHMED DD *et al.* Dermopathy of Graves' disease (pretibial myxedema): long-term outcome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:438-446.
- LEZNOFF A, JOSSE RG, DENBURG J *et al.* Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*, 1983;119:636-640.
- ZAULI D, DELEONARDI G, FODERARO S *et al.* Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*, 2001;22:93-95.
- LEVY Y, SEGAL N, WEINTROB N *et al.* Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*, 2003;88:517-519.
- TURKOGLU Z, ZINDANCI I, TURKOGLU O *et al.* Skin autoreactivity in Hashimoto's thyroiditis patients without urticaria: autologous serum skin test positivity correlation with thyroid antibodies, sonographical volume and grading. *Eur J Dermatol*, 2012;22:345-350.
- TOUBI E, KESSEL A, AVSHOVICH N *et al.* Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*, 2004;59:869-873.
- MISSAKA RF, PENATTI HC, SILVARES MR *et al.* Autoimmune thyroid disease as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J*, 2012;130:294-298.
- RUMBYRT JS, KATZ JL, SCHOCKET AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;96:901-905.

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



## QUESTIONS FLASH

### Syndrome des ovaires micropolykystiques : ce que doit savoir le dermatologue

M. DANDURAND

Service Dermatologie, CHU de Nîmes, Hôpital Carémeau, NÎMES.

Le syndrome des ovaires micropolykystiques (SOPMK) est la cause la plus fréquente de troubles de l'ovulation, d'infécondité et d'hyperandrogénie chez la femme, touchant 8-18 % des femmes en âge de procréer. Un diagnostic précoce permet le dépistage et la prévention du syndrome métabolique (SM) souvent associé. La prise en charge spécifique de la maladie endocrine et métabolique est associée à des mesures d'hygiène et de régime ainsi qu'à un suivi à long terme souvent négligé.

#### Définition et physiopathologie

Le SOPMK est défini selon le consensus de Rotterdam par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : oligo-anovulation, hyperandrogénie clinique et/ou biologique, aspect échographique d'ovaires micropolykystiques avec un nombre de follicules par ovaire supérieur ou égal à 12, d'une taille comprise entre 2 et 9 mm et/ou d'un volume supérieur ou égal à 10 mL.

La physiopathologie du SOPMK est mal comprise. Elle associe un trouble de la folliculogénèse et une hyperandrogénie d'origine ovarienne thécale. Des anomalies géniques sont décrites, portant sur la stéroïdogénèse ovarienne et la folliculogénèse mais aussi sur l'insulinorésistance (IR), sur l'inflammation et l'obésité... Les études suggèrent un trait héréditaire dominant de faible pénétrance et d'expressivité variable.

#### Diagnostic de l'hyperandrogénie

Le diagnostic clinique associe : **un hirsutisme** présent dans 75 % des cas dont la gravité est définie surtout par la patiente et en comparaison avec les femmes de la famille ; **une acné** présente dans 40 % des cas inflammatoire, sévère, qui intéresse au moins deux sites ; **une alopecie androgénique** du vertex plus rare présente dans 3-6 % des cas. Des signes de virilisation sont exceptionnels dans ce cadre. **L'acanthosis nigricans**, rare 3-6 % des cas, est un signe pathognomonique de l'IR et accompagne le plus souvent une obésité.

Le diagnostic biologique repose sur les dosages hormonaux (réalisés entre 8 et 10 heures le matin, en début de phase folliculaire ou après un traitement progestatif court et en l'absence de prise de corticoïdes et après avoir éliminée une grossesse). **Le dosage de la testostérone totale montre une augmentation > à 0,5 ng/mL**, mais sa sensibilité est faible. Le dosage de la testostérone libre n'est pas utilisable en pratique. Une testostérone totale > 1,5 ng/mL doit faire rechercher une tumeur ovarienne. **Les dosages de la DHEA-S et de la 17-OH progestérone** permettent respectivement de dépister une tumeur surrénalienne (> 20 mmol/mL) et un bloc en 21 hydroxylase (> 2 ng/mL). **Le dosage du cortisol libre urinaire** avec créatinurie sur 3 jours permet d'éliminer un hypercorticisme. **Une hyperprolactinémie fera demander un avis spécialisé endocrinologique.** Le dosage de la SHBG, meilleur témoin d'insulinorésistance, sera envisagé en cas d'obésité.

#### Diagnostic de l'oligo-anovulation

Le diagnostic repose sur la présence de troubles du cycle menstruel : cycles longs (35-45 j), spanioménorrhée, aménorrhée secondaire ou plus rarement primaire,

infertilité par dysovulation. L'échographie pelvienne réalisée par voie endovaginale retrouve les critères de SOPMK. Il convient d'éliminer des causes iatrogènes (stéroïdes anabolisants, progestatifs de synthèse, acide valproïque (facteur de survenue de SOPMK), et chez l'adolescente une hypothyroïdie et une grossesse.

#### Autres anomalies dans le SOPMK

Le SOPMK s'accompagne d'une maladie métabolique associant une obésité présente dans 30-70 % des cas, un SM dans 30-40 % des cas avec possibilité d'intolérance aux hydrates de carbone voire de diabète de type 2 (DT2) ou gestationnel, et une IR (avec obésité androïde).

#### Cas particulier du SOPMK à l'adolescence

Le diagnostic est difficile : signes frustrés et fréquents, échographie par voie sus-pubienne le plus souvent, avec anomalies fréquentes des follicules (intérêt du volume ovarien > 10 mL). Le diagnostic nécessite pour certains auteurs la présence des trois critères de Rotterdam et des arguments complémentaires (SOPMK familial, adrénarcho prématurée, poids de naissance < 2000 ou > 4000 g à terme, diabète gestationnel chez la mère) et confirmé après un recul de 2 ans.

#### Complications du SOPMK

Il s'agit des complications métaboliques : SM et DT2 ; **cardiovasculaires** : augmentation des facteurs de risque surtout en cas de SM et d'IR (atteinte coronaire et IDM X7) ; obstétricales : fausses couches spontanées, HTA gravidique, prééclampsie, diabète gestationnel (X3), **oncologiques** : cancers de l'endomètre (X3), de l'ovaire (X2,5) et **psychiques** : syndrome dépressif (X4), bipolarité, anxiété (X7), troubles alimentaires.

## Traitement du SOMP

**La perte de poids par des mesures d'hygiène, de régime et de comportement est essentielle :** une perte > 5 % permet une amélioration des signes d'hyperandrogénie, du cycle ovulatoire (55 %) et de la régularité (66 %), une élévation du taux de grossesse spontanée. Ces mesures sont au mieux réalisées dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

**Le désir de grossesse fait appel au traitement inducteur** qui reste en première intention le citrate de clomiphène. En l'absence de désir de grossesse, le traitement repose sur les œstrogènes les moins dosés et les progestatifs micro/macrodosés si une contraception est nécessaire.

**Le traitement de l'hirsutisme**, outre les traitements locaux, fait appel aux EP dans les formes modérées et aux anti-androgènes dans les formes plus sévères (acétate de cyprotérone) et hors AMM (spironolactone, flutamide, finastéride sous contraception). Le traitement de l'acné est classique : local, cyclines, isotrétinoïne.

**Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable dès l'adolescence pour dépister les complications y compris psychiques.**

## Manifestations cutanées des carences : principaux aspects cliniques

M. DANDURAND

Service Dermatologie, CHU de Nîmes, Hôpital Carêmeau, NÎMES.

**L**es carences alimentaires restent un sujet d'actualité dans les pays industrialisés. Les manifestations cutanées

sont le plus souvent au premier plan. Certaines sont suffisamment caractéristiques pour faire le diagnostic (scorbut, pellagre, déficit en zinc). D'autres moins spécifiques peuvent l'évoquer (vitamines du groupe B, acides gras essentiels). Les carences, le plus souvent multiples, surviennent dans un contexte favorisant : sujets âgés isolés, cancers, troubles digestifs, régimes, médicaments, alcoolisme, maladie chronique... L'apport nutritionnel, véritable test thérapeutique, doit être réalisé sans attendre les dosages biologiques.

**>>> Un purpura et une hyperkératose périfolliculaire** localisés aux faces d'extension des membres et à l'abdomen ainsi que des **poils en tire bouchon** (bien visibles en dermoscopie) constituent des signes précoces et caractéristiques d'une **carence en vitamine C (VC)** ou scorbut. Ils peuvent s'observer chez des sujets en surpoids mal nourris, adeptes d'une alimentation exclusive de type *fast-food* dépourvue de crudités. Des hémorragies cutanées spontanées parfois isolées et étendues sont possibles : pétéchies, ecchymoses, hématomes profonds. Ces hémorragies peuvent intéresser les conjonctives et les zones sous-unguéales. Il peut s'y associer des hémorragies viscérales, notamment digestives, qui mettent en jeu le pronostic vital. L'hypertrophie gingivale hémorragique est absente chez les sujets édentés. Des érosions buccales, une glossite, une chéilite, un déchaussement dentaire, un syndrome sec et une conjonctivite sont possibles. **La carence en vitamine C peut se traduire par des signes trompeurs :** retards de cicatrisation, ulcères de jambe superficiels et hémorragiques chez les sujets âgés, purpura sénile. Chez l'enfant, une alopecie cicatricielle diffuse pourrait constituer un signe précoce.

Le dosage plasmatique de la VC est généralement effondré, et l'apport d'acide ascorbique (500-1 000 mg/j) permet une régression rapide des signes. Une orange par jour (50 mg de VC) suffit aux besoins

quotidiens dans la plupart des cas. Le tabagisme, une infection, l'hémodialyse augmentent les besoins en VC.

**>>> Une photodermatose faite de plaques érythémateuses rouge sombre, douloureuses** et pouvant être le siège d'œdème et de décollements bulleux et séro-hémorragiques, associée à des signes de dépression et d'anxiété, évoque **une carence en vitamine B3 (PP) ou pellagre**. Les lésions symétriques évoluent vers la pigmentation et une sécheresse avec une hyperkératose en nappe et périfolliculaire, notamment sur les reliefs osseux, et vers un épaissement cutané réalisant au niveau du cou une disposition caractéristique en collier. La survenue d'une diarrhée et de troubles neuropsychiatriques est de mauvais pronostic. Une atteinte muqueuse (chéilite, perlèche, érosions) et unguéale (ongles équisegmentés) est possible. La vitamine PP par voie orale ou IV, toujours associée à des vitamines du groupe B et du zinc, permet une régression rapide des signes cutanés. Une carence d'apport (régime végétarien strict, alcoolisme, malabsorption), des médicaments interférant avec le métabolisme du tryptophane (antiépileptiques, antituberculeux, 5 FU...), ou une consommation secondaire à une tumeur carcinoïde peuvent être en cause.

**>>> Des papules kératosiques folliculaires symétriques** localisées aux coudes et genoux, de taille variable en cratères, en plaques ou filiformes, réalisant un aspect de **phrynodermie** (ou peau de crapaud) évoque **un déficit en vitamine A**, surtout s'il s'y associe des troubles de la vision et une xérophtalmie. **Cet aspect s'observe en fait essentiellement au cours des carences multiples en vitamines A, B, E et en acides gras essentiels.**

**>>> Un aspect de dermatite séborrhéique périorificielle**, des troubles pigmentaires, une alopecie, une glossite et une chéilite caractérisent les **déficits en vitamine du groupe B (B1, B2, B6)**.

## QUESTIONS FLASH

>>> **Une langue douloureuse rouge vif, décapillée** débutant à la pointe, caractérise un déficit en **vitamine B12**. L'aspect classique de la glossite de Hunter est parfois remplacé de façon précoce, avant la survenue d'une anémie, par des lésions inflammatoires et linéaires très évocatrices. La vitamine B12 *per os* est au moins aussi efficace que les injections IM.

>>> **Une dermatite érosive périorificielle bipolaire et acrale** évoque un **déficit en zinc**: déficit héréditaire de transport chez le nourrisson réalisant le tableau d'acrodermatite entéropathique (ADE), déficit acquis chez l'adulte au cours d'une nutrition parentérale prolongée ou d'un syndrome de malabsorption. **Les lésions vésiculeuses et bulleuses réalisent aux**

**extrémités une paronychie bulleuse avec onychodystrophie.** Les surinfections mycosiques et bactériennes sont fréquentes. L'apport de zinc par voie orale ou parentérale corrige rapidement les signes cutanés et digestifs (diarrhée) associés. Le traitement de l'ADE doit être poursuivi à vie.

>>> **Une dermatite ichtyosiforme localisée ou diffuse, une atrophie cutanée, des hyperkératoses multiples,** une alopecie, un retard de cicatrisation peuvent témoigner d'un **déficit en acides gras essentiels** dont la carence est rarement isolée. L'apport oral d'AGE est préférable aux applications topiques.

>>> **L'érythème nécrolytique migrateur est caractéristique du glucagonome,**

tumeur du pancréas le plus souvent maligne. Il réalise un tableau proche de l'ADE. Sa survenue est en rapport avec l'hyperglucagonémie (effet toxique) et ses conséquences métaboliques qui entraînent un déficit nutritionnel: vitamines (B1, B3, B12), AGE, acides aminés et zinc. L'apport de ces différents éléments permet une régression ou une amélioration suivie de récurrence. Seul le traitement efficace de la tumeur permet une guérison.

---

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



MISES AU POINT INTERACTIVES

# Polémique autour de Diane 35 : actualités sur la contraception de la femme acnéique



→ J. MARTINELLI,  
E. DRAPIER-FAURE,  
M. FAURE  
Dermatologie, Pavillon R,  
Hôpital Édouard-Herriot, LYON.  
Médecine Lyon Est,  
Université Claude-Bernard, LYON 1

Certes, la principale – et meilleure – indication d’une contraception hormonale en cas d’acné est le désir et/ou le besoin (prise d’isotrétinoïne par exemple) d’une contraception chez la femme ou l’adolescente acnéique, en l’absence de contre-indication aux estroprogestatifs (OP). Les autres indications sont représentées par certaines situations où la contraception peut être considérée comme une prise en charge nécessaire et/ou utile de l’acné du fait des propriétés antiandrogéniques de l’OP [1, 2].

Il s’agit en général de “pilules”, c’est-à-dire de contraception hormonales orales estroprogestatives. Leur effi-

cacité contraceptive repose sur l’effet antigonadotrope du progestatif (Pg). Or, les progestatifs de synthèse de ces OP, dérivés de synthèse de la testostérone, sont androgéniques. Les effets androgéniques ne sont qu’en partie compensés par l’action de l’estrogène (en général l’éthinylestradiol) associé. C’est pour diminuer les effets androgéniques de ces pilules (acné, chute de cheveux, pilosité) qu’au fil du temps différents progestatifs dérivés de la testostérone ont été synthétisés et peu à peu commercialisés sous forme d’OP. Ils ont ainsi été classés en progestatifs de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> générations pour des raisons historiques (et de marketing). Les progestatifs dits de 4<sup>e</sup> génération correspondent, quant à eux, à un ensemble disparate de molécules dérivées de noyaux différents de celui de la testostérone. Cela pour schématiser la classification de ces molécules en Pg de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations. Par ailleurs, les sorties progressives ces dernières décennies

de ces OP “de générations successives” avaient pour but de pouvoir mettre sur le marché des associations OP comportant un risque thrombotique de moins en moins important, en fonction de la nature du Pg entrant dans la constitution de l’OP [3-6].

### Quelles acnés peuvent bénéficier d’une “pilule” ?

Il est manifeste que des **acnés relativement modérées** peuvent être améliorées par des associations OP dites antiandrogéniques. Les rares études obéissant aux règles de “l’evidence-based medicine” et qui montrent l’OP capable d’un effet bénéfique dans l’acné correspondent en général à des associations EE et Pg de 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> génération [7-14]. En revanche, il n’existe aucune étude suggérant qu’une association OP peut être considérée comme un antiacnéique efficace dans les acnés plus sévères.

#### QCM 1 : une réponse exacte

Mme A., 27 ans, sous association 3G EE + désogestrel (Varnoline) depuis un an, présente une acné inflammatoire modérée du bas du visage. Elle utilise, par ailleurs, le soir du BPO topique. Que lui conseiller en première intention ?

1. La prise d’isotrétinoïne.	
2. Le remplacement de sa pilule par Leeloo (EE + lévonorgestrel, 2G).	
3. L’adjonction de 25 mg par jour de CPA (acétate de cyprotérone).	
4. Le remplacement de sa pilule par un OP dit 4G (EE + drospirénone, Jasmine par exemple).	
5. Le remplacement de sa pilule par Diane 35 (EE + CPA, 4G).	

Il est en effet illusoire de penser prendre en charge correctement des **acnés sévères ou graves** par une contraception hormonale soi-disant adaptée. L'expérience pratique montre que chez l'adolescente une contraception OP ne peut être comparée en termes d'efficacité antiacnéique, à un traitement systémique par cures, par exemple de cyclines ou d'isotrétinoïne. Par ailleurs, il n'existe aucune étude comparant à court ou moyen terme les effets sur l'acné d'un traitement antiacnéique "classique", non hormonal et d'un OP. Il est ainsi difficile de considérer une association OP, même "antiandrogénique", comme un véritable médicament antiacnéique.

Dans ces conditions, on peut envisager de proposer un OP adapté à **une adolescente acnéique**, atteinte d'acné banale – de la face ou de la face et du tronc, mais discrète quoique et surtout persistante – soit en monothérapie, soit en association avec un traitement topique adapté (rétinoïde et/ou peroxyde de benzoyle).

De même, en cas d'acné de sévérité comparable, mais dite **tardive car après 20 ans**, en traitement continu, chez des femmes considérées comme "à tendance acnéique" du fait de leur hyperandrogénisme, et bien sûr qu'il y ait ou non des stigmates (biologiques) d'hyperandrogénie.

**Il est cependant vain de penser pouvoir prendre en charge des acnés importantes, graves, sévères par une contraception qui serait adaptée. La mise sous antiandrogènes (CPA 50 mg ou spironolactone à des doses de 100 ou 150 mg par jour) est une alternative aux autres traitements systémiques, en particulier à la prise d'isotrétinoïne, surtout en cas d'acnés tardives, de nécessité de traitement d'entretien, ou de traitement continu si l'on veut éviter les rechutes à l'arrêt d'une cure de traitement non hormonal. Par ailleurs, la prise d'isotrétinoïne nécessite chez la femme une**

contraception légale et efficace, non seulement pendant toute la durée de la prise d'isotrétinoïne mais également avant le début et après la fin de la cure. La prise de CPA associée à une contraception OP adaptée en cas d'acné féminine importante peut en fait être considérée comme une prise en charge de l'acné plus logique que l'association "obligatoire" isotrétinoïne-contraception, et tout aussi efficace, même s'il n'existe en fait aucune étude comparative de ces deux possibilités [1, 2].

### Quel contraceptif et comment ?

L'existence d'une acné doit, en cas de besoin ou de désir de contraception hormonale, écarter les contraceptions progestatives (du fait du caractère androgénique du progestatif) orales ou non (Nexplanon, Mirena) et *a priori* les OP contenant un progestatif dit androgénique (la plupart des P dits de 1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup> ou de 3<sup>e</sup> génération) [1, 2].

L'existence d'une acné sous ce type de contraception doit avant tout faire modifier la nature de la contraception hormonale et, si possible, suggérer le recours à une contraception OP adaptée, c'est-à-dire "antiacnéique" (effets montrés *in vivo*) et "antiandrogénique"

(en termes d'activité antiandrogénique du progestatif).

**En pratique et dans ces conditions, les associations OP dites antiacnéiques et antiandrogéniques à base de drospirénone (Jasmine, Jasminelle, Yaz, Yaz continu) et l'association triphasique à base de norgestimate (Triafemi, Tricilest) paraissent représenter les OP de choix chez la femme acnéique.**

Par ailleurs, l'utilisation des OP en cas d'acné obéit bien sûr aux règles générales de l'utilisation des OP et des contre-indications aux estrogènes (EE et E2).

Une attention particulière doit, à ce sujet, concerner le risque thrombotique sous OP. C'est ce **risque thromboembolique veineux (TEV)** induit par les OP qui a "enflammé le monde médiatico-politique français entre l'automne 2012 et le printemps 2013" [15]. Le surrisque de TEV avec des OP de 3-4<sup>e</sup> génération indiqué par des études relativement anciennes (reprises dans la méta-analyse de Lidegaard *et al.* [16] est une notion très critiquable et très critiquée, d'autant plus que l'ancienneté de la contraception n'était pas prise en compte (le risque de TEV concerne essentiellement les 6 premiers mois de celle-ci). Une méta-analyse plus récente [17] ne confirme pas le surrisque de TEV sous OP de

#### QCM 2 : une réponse exacte

MB. a 18 ans, est acnéique : acné mixte du visage et du tronc, dite modérée, sans traitement mais qui fut traitée les 5 dernières années par différents topiques et par cures de cyclines. L'intensité de son acné ne justifie ni reprise des cyclines ni mise sous isotrétinoïne. On lui conseille comme prise en charge de son acné le recours à un topique adapté (adapalène + BPO) et une contraception hormonale adaptée. Laquelle de ces associations (Ass) ?

1. Ass EE + drospirénone, 4G (Jasmine, Jasminelle, Yaz ou Yaz continu).	
2. Ass EE + CPA (a. de cyprotérone) 4G (p. ex. Diane 35).	
3. Ass EE 20 + LNG (lévonorgestrel) 100, 2G (Leeloo p. ex.).	
4. Ass EE 30 + LNG 130, 2G (Minidril p. ex.).	
5. Ass triphasique EE + norgestimate, 3G (Triafemi, Tricilest p. ex.).	

## MISES AU POINT INTERACTIVES

3-4<sup>e</sup> génération. Enfin, une dernière méta-analyse confirme ce surrisque mais pour des niveaux de risque très faibles; elle souligne le rôle de la dose d'EE qui, lorsqu'elle est prise en compte, annihile les différences suivant la génération du progestatif [18]. Pour conclure (à l'heure actuelle), le surrisque de TEV sous pilules de 3-4<sup>e</sup> génération *versus* 2<sup>e</sup> génération n'est pas prouvé car les risques relatifs trouvés dans ces études de fiabilité discutable et non homogènes sont trop faibles et les écart-types de ce risque se chevauchent [15].

De plus, le groupe des 3-4<sup>e</sup> générations n'est pas homogène. Le comité de pharmacovigilance européen, le 11 octobre 2013, insiste sur le risque faible de TEV sous OP. Ce risque fait partie des avantages des OP, du fait de risque bien supérieur en cas de grossesse, au cours du *post-partum* en particulier [19]. D'après Jamin, aucun choix de première intention suivant le type d'OP n'est proposé. Le classement des OP selon la génération du progestatif est d'ailleurs obsolète. Mieux vaut une classification selon les risques de thromboses observés dans les différentes études, risques très variables d'un Pg à l'autre, indépendamment de toute classification selon la génération du Pg, et même risques encore non évalués pour certains OP [15]. Le rapport bénéfice/risque des OP reste cependant positif quel que soit le progestatif, et le texte de ce comité ne suggère aucun changement de contraception chez une femme satisfaite de l'OP utilisé.

**Un cas particulier est représenté cependant par la mise sous OP d'une femme acnéique du fait de son acné.** Les recommandations des sociétés savantes de gynécologie françaises sont fondées sur le surrisque de TEV selon la génération progestatif, qui est en fait net au cours des 6 premiers mois d'utilisation: recours plutôt à un OP dit de 2<sup>e</sup> génération, androgénique. Il se trouve que l'association lévonorgestrel (LNG), Pg de 2<sup>e</sup> génération, 100 µg + EE 20 µg a

QCM 3 : Une réponse exacte	
Début 2014 donc, Diane 35 est à nouveau autorisée en France avec modifications des mentions légales et peut donc être conseillée:	
1. En cas d'acné féminine discrète en l'absence de contre-indication aux estrogènes.	
2. En cas de besoin de contraception chez une femme acnéique.	
3. En cas d'acné persistant sous contraception de 4 <sup>e</sup> génération.	
4. En cas d'acné sévère en association avec Androcur (CPA 50 mg).	
5. Dans aucune de ces situations en fait.	

fait l'objet de deux publications suggérant un rôle favorable dans l'acné [9, 10]. C'est donc cette association (Leeloo Ge, Lovavulo) qui est à conseiller au moins pour les 6 premiers mois en cas de mise sous OP d'une adolescente acnéique. Si aucun effet favorable n'est observé après 6 mois, le recours à un OP antiandrogénique est alors proposé.

### Le cas particulier de l'association EE + CPA 2 mg

L'orage médiatique de l'hiver 2012-2013 et l'application politique du principe de précaution ont conduit au printemps 2013 au retrait de Diane 35 du marché français. En fait, cette association ne méritait ni cette indignité ni l'excès d'honneur d'être légalement considérée comme un antiacnéique.

Certes, le CPA reste le progestatif antiandrogénique de référence. Les associations Diane 50 puis Diane 35 ont en leurs temps obtenu une AMM comme antiacnéiques. Aucune AMM en contraception n'a jamais été demandée en ce qui les concernait. L'AMM dans le traitement de l'acné a été obtenue sur des critères (études ouvertes, non contrôlées...) qui ne permettraient pas actuellement leur introduction sur le marché dans le traitement de l'acné. En revanche, ces produits qui n'ont pas d'AMM en contraception sont parfaitement antigonadotropes

et contraceptifs. L'utilisation jusqu'en 2013 de Diane 35 comme contraceptif était le fait de femmes acnéiques ayant, du fait de l'acné, pris Diane 35 et du fait des propriétés contraceptives de cet OP étant restées sous cet OP une fois l'acné jugulée, ce qui est parfaitement logique en cas de besoin de contraception et de tolérance du produit. L'absence d'acné chez les utilisatrices de Diane 35, reproché aux prescripteurs, était simplement le reflet de l'efficacité de l'OP chez des femmes "à tendance acnéique". Le retrait imposé en France en mars 2013, alors qu'aucune mesure n'a concerné les autres OP de 3-4<sup>e</sup> génération, ne pouvait correspondre qu'à une parfaite hypocrisie du législateur [20], le produit n'étant pas plus "dangereux" en termes de TEV que les autres associations [21].

Cette attitude purement française a été condamnée au plan européen. La France, ne pouvant s'opposer à la libre circulation des marchandises autorisées sur son territoire, a été contrainte d'accepter la reprise de la mise sur le marché de Diane 35 et de ses génériques en 2014. Les recommandations nouvelles (*Traitement de l'acné modérée à sévère liée à une sensibilité aux androgènes... chez les femmes en âge de procréer... uniquement après échec d'un traitement topique ou de traitements antibiotiques systémiques*) sont un non-sens qui traduit une parfaite méconnaissance de la prise en charge pratique de

l'acné. En effet, ces précisions autorisent d'une part cet OP dans la prise en charge de seconde intention de toutes les acnés (*acné modérée... liée à une sensibilité aux androgènes*), puisqu'elles le sont toutes... ; d'autre part, le texte souligne que cet OP est à conseiller en seconde intention en cas d'acné sévère ; or, aucun OP n'est en fait capable de traiter avec efficacité ce type d'acné.

En fait, la mise sur le marché depuis environ une bonne quinzaine d'années d'associations OP dites antiandrogéniques – ayant bien sûr une AMM en contraception, efficaces en cas d'acné féminine, pour lesquelles aucune étude comparative n'a montré d'effet inférieur à Diane 35 – a rendu parfaitement obsolète le recours à Diane 35 en cas d'acné et/ou en cas de contraception des femmes dites à tendance acnéique [1, 2]. **Plus rien ne vient actuellement justifier la prescription de Diane 35 ou d'un de ses génériques.**

Réponses aux QCM	
QCM 1	4
QCM 2	3
QCM 3	5

**Bibliographie**

1. FAURE M. Traitements hormonaux. In: Acné: données nouvelles et prise en charge. J. Revuz et coll. Éd: Springer-Verlag-France, Paris, 2010, p.193-201.
2. DRAPIER-FAURE E, FAURE M. Quel est la place des traitements hormonaux dans l'acné? *Ann Dermatol Vénérol*, 2001;128:S19-S24.

3. JAMIN C. Comment classifier les contraceptifs hormonaux? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*, 2012;41:103-104.
4. SITRUK-WARE R. Pharmacological profile of progestins. *Maturitas*, 2004;47:277-283.
5. DARNEY PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med*, 1995;98:104S-110S.
6. RAUDRANT D, RABE T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs*, 2003;63: 563-592.
7. LUCKY AW, HENDERSON TA, OLSON WH *et al*. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1997;37:746-754.
8. REDMOND GP, OLSON WH, LIPPMAN JS *et al*. Norgestimate and ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris: a randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*, 1997;89:615-622.
9. THIBOUTOT D, ARCHER DF, LEMAY A *et al*. A randomized, controlled trial of a low-dose contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for acne treatment. *Fertil Steril*, 2001;76: 461-468.
10. LEYDEN J, SHALITA A, HORDINSKY M *et al*. Efficacy of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg of ethinyl estradiol and 100 microg of levonorgestrel for the treatment of moderate acne: A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:399-409.
11. PALOMBO-KINNE E, SCHELLSCHMIDT I, SCHUMACHER U *et al*. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception*, 2009;79:282-289.
12. PLEWIG G, CUNLIFFE WJ, BINDER N *et al*. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception*, 2009;80:25-33.
13. KOLTUN W, LUCKY AW, THIBOUTOT D *et al*. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception*, 2008;77:249-256.
14. MALONEY JM, DIETZE P, WATSON D *et al*. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 2008;112:773-781.
15. JAMIN CG. "Tout ça pour ça" (C. Lelouch) ou encore : "Beaucoup de bruit pour rien" (W. Shakespeare). *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:679-680.
16. LIDEGAARD Ø, MILSOM I, GEIRSSON RT *et al*. Hormonal contraception and venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012;91:769-778.
17. PERAGALLO URRUTIA R, COEYTAUX RR, McBROOM AJ *et al*. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2013;122:380-389.
18. STEGEMAN BH, DE BASTOS M, ROSENDAAL FR *et al*. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *Brit Med J*, 2013;347:f5298.
19. CHRISTIN-MAITRE S. Saviez-vous que la contraception était susceptible de sauver la vie de certaines femmes? *Gynecol Obstet Fertil*, 2013;41:213-214.
20. REVUZ J. L'hypocrisie de Diane®. *Ann Dermatol Vénérol*, 2013;140:249-250.
21. DEBARRE JM. Suspension de Diane35® et de ses génériques : une sur-réaction de l'ANSM non fondée au vu des connaissances médicales avérées ou acquises. *Ann Dermatol Vénérol*, 2013;140:474-478.

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



## MISES AU POINT INTERACTIVES

# HPV et muqueuse génitale féminine



→ **F. AUBIN, D. RIETHMÜLLER**  
 Université de Franche-Comté, EA3181  
 et Centre hospitalier universitaire,  
 Service de Dermatologie, BESANÇON.

**L**e lien direct entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par un papillomavirus humain (HPV) a été établi pour la première fois par Harald zur Hausen en 1975. Depuis la fin des années 1990, on sait que la totalité des cancers du col de l'utérus et des verrues génitales sont dues à des HPV. En 2008, le prix Nobel de Médecine est attribué au Pr Harald zur Hausen.

## Épidémiologie

Plus de 200 types de papillomavirus humains ont été identifiés, parmi lesquels une quarantaine d'HPV muqueux infectent spécifiquement la région ano-génitale dont une quinzaine sont impliqués dans le cancer du col de l'utérus. On distingue les HPV à haut risque de cancer (HPV16 et HPV18) et les HPV à bas risque (HPV6 et HPV11) responsables des verrues génitales (condylomes). L'infection à HPV est parmi les infections

sexuellement transmissibles (IST) les plus fréquentes dans le monde. L'homme et la femme sont les deux maillons de la chaîne de transmission des HPV. L'un et l'autre peuvent être à la fois porteurs asymptomatiques de HPV, contamineurs et peuvent aussi présenter des lésions génitales.

Le risque de faire un jour une infection génitale à HPV est de 80 % à 85 % chez les personnes sexuellement actives. L'infection aiguë est fréquente juste après le début de la vie sexuelle. La fréquence de l'infection à HPV évolue à l'inverse de l'âge des femmes. Elle est plus grande chez les individus jeunes sexuellement actifs. Chez la femme, le pic de prévalence se situe dans le groupe 20-24 ans, autour de 50 %. Le groupe 15-19 ans vient juste après. La prévalence décroît ensuite avec l'âge, baissant nettement après 30 ans pour atteindre une moyenne de 7,5 % chez les femmes de plus de 50 ans. Cette baisse est probablement due au moins grand nombre de partenaires et à une moindre vulnérabilité des muqueuses génitales.

## Contamination

La forte contagiosité des HPV explique la présence importante des infections ano-génitales à HPV dans le monde entier. L'HPV infecte l'épithélium génital et se dissémine par le contact de muqueuse à muqueuse. La plupart du temps, l'infection à HPV est asymptomatique, ce qui fait que les personnes infectées ne savent pas qu'elles sont porteuses et transmettent le virus sans le savoir.

La contamination par HPV de la région ano-génitale se fait le plus souvent par voie sexuelle, lors de rapports avec péné-

tration, mais aussi au cours de simples jeux érotiques, dans une moindre proportion. En fait, toutes les pratiques sexuelles peuvent être contaminantes, à des degrés différents. Cette contamination serait favorisée, en particulier, par la multiplicité des partenaires sexuels, la précocité des rapports et l'existence d'une autre infection sexuellement transmise.

La contamination indirecte par les mains, un linge de toilette ou une surface souillée est également possible. L'infection serait susceptible aussi de se propager à partir d'une lésion par auto-inoculation à un autre site anatomique.

## Facteurs de risque de l'infection génitale à HPV

Le facteur de risque est le rapport sexuel, et ce risque augmente avec la multiplication des partenaires sexuels rencontrés. D'autres facteurs de risque ont été identifiés : un antécédent d'IST, l'usage d'alcool et de drogues en rapport avec certains comportements sexuels et le nombre de partenaires sexuels du partenaire.

## Quel est le risque après un contact sexuel contaminant ?

Le risque de transmission après un contact sexuel infectant est de 60 à 70 %, avec un risque plus important de la femme vers l'homme (50 à 90 %) que dans le sens inverse (50 %). La durée d'incubation des HPV avant le développement de verrues génitales est d'environ 3 mois. Des lésions cliniques génitales sont observées chez environ un tiers des partenaires de femmes pré-

## MISES AU POINT INTERACTIVES

sentant des condylomes acuminés. Si la présence de lésions péniennes et/ou de portage de HPV apparaît élevée chez les hommes partenaires de femmes ayant des lésions à HPV génitales, les génotypes de HPV détectés au niveau du pénis et du col utérin ne sont pas toujours identiques.

### Évolution spontanée d'une infection à HPV

La plupart des infections génitales à HPV vont rester asymptomatiques, sans manifestation clinique et disparaître spontanément grâce à une réponse immunitaire efficace. L'élimination virale naturelle spontanée s'effectue en quelques mois et dans plus de 90 % des cas dans les 24 mois. Elle est plus rapide chez les adolescentes, tandis que l'infection des femmes plus âgées a tendance à persister. Les mécanismes en cause ne sont pas bien connus. Le génotype HPV16 possède une capacité de persistance plus importante que les autres génotypes, observation cohérente avec le fait que ce type d'HPV présenterait un avantage sélectif expliquant sa forte prévalence dans le monde entier.

### Manifestations cliniques

Au niveau des muqueuses, les HPV à bas risque (6 et 11) sont responsables de lésions bénignes de type condylomes acuminés. Les HPV à haut risque (16, 18) sont responsables de lésions dysplasiques (vulvaires, péniennes, vaginales, cervicales ou anales) de grade et de sévérité croissants puis de cancers.

Une petite proportion de ces infections HPV se manifestera sous forme de verrues génitales ou condylomes, qui sont des lésions très contagieuses. Environ 5 % de la population présentera ce type de lésions au cours de la vie et le plus souvent avant 25 ans.

Une autre proportion de ces infections se manifestera sous la forme de dysplasie du col de l'utérus, et d'autres cas moins fréquents évolueront vers des cancers du col de l'utérus. Le cancer du col de l'utérus est le second cancer le plus fréquent après le cancer du sein chez la jeune femme (15-44 ans).

Les HPV provoquent également des lésions précancéreuses de la vulve, du vagin et de l'anus chez la femme. Chez l'homme, les types d'HPV à haut risque causent des lésions précancéreuses et cancéreuses du pénis et de l'anus ; chez l'homme et la femme, ils sont également associés à environ 30 % des cancers oropharyngés et 10 % des cancers de la cavité orale et du larynx.

### Cancer du col et infection génitale à HPV

Une relation de cause à effet entre infection à HPV et cancer du col utérin a été établie, et l'HPV est détecté dans presque 100 % des cancers du col dans le monde. Cette relation est la plus grande jamais constatée entre une cause spécifique et un cancer humain.

La persistance du virus dans l'épithélium cervical, en particulier chez les femmes âgées de plus de 30 ans, est le plus important facteur de risque de développement des lésions dysplasiques et du cancer du col. Parmi les femmes adultes, 10 % présenteront une infection génitale à HPV à haut risque oncogène, et parmi ces femmes 10 % vont présenter une infection persistante qui, dans 1 % des cas, entraînera un cancer cervical invasif.

Les facteurs influençant la persistance de l'infection virale sont liés à l'hôte (statut immunitaire, haplotype du CMH), au virus (génotype, variant, charge virale) et à l'environnement (autres infections sexuellement transmissibles, parité, prise de contraceptifs oraux, tabagisme). Les

études chez les couples montrent clairement l'importance de l'homme dans la carcinogenèse cervicale. Le risque pour une femme d'être infectée et de développer un cancer du col utérin dépend non seulement de son comportement sexuel mais aussi du comportement sexuel de son partenaire. Ainsi, le risque de cancer du col de l'utérus est significativement augmenté chez les femmes partenaires d'homme ayant ou ayant eu de nombreuses partenaires sexuelles.

La période de latence entre l'exposition initiale à l'HPV et le cancer du col est estimée en moyenne à 15 ans. Malgré la corrélation entre HPV à haut risque et cancer du col, 80 % des infections sont asymptomatiques et guérissent sans traitement. Dans ce cas, les lésions intra-épithéliales régressent spontanément, et l'HPV n'est plus détectable dans le col. La régression spontanée des lésions cervicales en rapport avec l'HPV survient généralement si les anomalies précancéreuses n'ont pas dépassé le stade histologique du bas grade.

La durée moyenne de l'infection localement détectable varie de 6 à 14 mois. Dans les 2 à 4 ans, seulement 15 % à 25 % des lésions cervicales épithéliales de bas grade évoluent vers le haut grade.

### Condylomes et grossesse

La grossesse favorise le développement des verrues ano-génitales. Lorsque la mère est porteuse d'HPV génitaux, la transmission mère-enfant est possible soit *in utero* à travers le placenta, soit au cours de l'accouchement. La transmission d'HPV muqueux à haut risque ne s'accompagne pas de risque ou d'affection particulière chez le nourrisson. En revanche, la transmission d'HPV muqueux à bas risque, de type 6 ou 11, peut favoriser le développement de lésions ano-génitales précoces et de papillomatose laryngée juvénile, qui reste exceptionnelle.

Le traitement des condylomes est possible pendant la grossesse, en évitant la podophylline, la podophyllotoxine et l'imiquimod. Les traitements destructeurs physiques, voire chirurgicaux, seront privilégiés mais uniquement à partir de la 32<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée en raison du risque de déclenchement d'accouchement. La césarienne sera rarement indiquée étant donné la faible incidence de papillomatose laryngée juvénile (1/400) et devra toujours faire l'objet d'une discussion entre le chirurgien et la mère. Elle pourra être préconisée lors de la présence de volumineuses lésions génitales faisant obstacle à l'accouchement et risquant d'entraîner des déchirures périnéo-vaginales sévères.

### Méthodes de détection des lésions et des HPV

Le diagnostic des lésions génitales à HPV est clinique. En l'absence de lésion clinique, l'examen à l'acide acétique à 5 % permet de révéler des lésions infracliniques (péniscope, colposcopie). Sur l'examen histologique, la présence de koilocytes, dus à un effet cytopathogène caractéristique des HPV, constitue un signe évident d'infection par ces virus.

Les méthodes de détection des HPV reposent essentiellement sur des techniques d'hybridation moléculaire à l'aide de sondes et/ou amorces spécifiques (hybridation *in situ*, hybridation liquide, PCR) qui permettent une détection qualitative, voire quantitative, des génomes viraux et plus récemment de leurs transcrits. L'avènement et l'évolution de ces techniques au cours des deux dernières décennies, en particulier le développement et la mise à disposition de trousses de dépistage des HPV utilisables en routine, a permis de faire des progrès considérables en épidémiologie du cancer du col utérin, et le dépistage moléculaire des HPV pourrait amener à modifier, au moins en partie, la stratégie de dépistage de ce cancer basée

jusqu'alors sur le frottis cervico-utérin. En effet, l'utilisation d'un test de détection d'un HPV à haut risque permet d'obtenir une excellente sensibilité clinique pour la détection des lésions de haut grade par rapport au frottis. Par ailleurs, la combinaison frottis et test HPV permet d'obtenir une valeur prédictive négative de l'ordre de 100 %.

Ainsi, en France, la recherche des HPV à haut risque est recommandée par l'ANAES et est remboursée par la CNAM lorsque les résultats d'un frottis cervico-utérin sont en faveur d'une atypie cellulaire de signification indéterminée (ASCUS dans le système de classification de Bethesda). Cette prise en charge pourrait être envisagée dans le cadre d'un suivi thérapeutique et présenter un intérêt en dépistage primaire (recommandé dans plusieurs pays).

Des anticorps sériques spécifiques de la capsid virale peuvent être mis en évidence par des méthodes immunoenzymatiques. Cependant, il n'existe pas de lien net entre la détection d'ADN viral et la présence d'anticorps. La séroconversion est souvent retardée voire absente chez plus de 33 % des femmes porteuses d'ADN d'HPV. Enfin, la présence d'anticorps ne protège pas d'une infection persistante à HPV.

### Traitement

Le traitement des verrues génitales repose sur des méthodes destructrices chimiques (acide trichloracétique), physiques (électrocoagulation, laser, cryothérapie, électrorésection à l'anse diathermique), ou immunologiques (imiquimod). Le taux de récurrence est identique quelle que soit la méthode (environ 30 %) étant donné la possibilité d'infection virale asymptomatique. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique rigoureuse. Chez les patients immunodéprimés, les lésions cutanées et les lésions muqueuses à HPV doivent

être éradiquées en raison du risque de transformation néoplasique, lié à la persistance virale et à la fréquence des co-infections par différents types de HPV dont des hauts risques. Une diminution du traitement immunosuppresseur doit être envisagée dans certaines situations.

### Prévention

L'expérience acquise dans la prévention des autres infections sexuellement transmissibles a permis d'élaborer la stratégie ABC (*Abstinence, Be faithful, use Condoms*). Si l'efficacité des deux premières recommandations semble indiscutable, l'efficacité des préservatifs pour la prévention des infections à HPV est discutée. Le préservatif n'entraîne qu'une prévention partielle car la pénétration sexuelle n'est pas indispensable pour transmettre le virus, et parce que les HPV génitaux sont présents sur la peau non recouverte par le préservatif (le périnée, les testicules...) ainsi que dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Les préservatifs diminuent mais n'annulent pas le risque de transmission, et l'infection peut survenir après des contacts génitaux sans rapports sexuels. Enfin, l'intérêt préventif de la circoncision reste débattu mais semble toutefois réel tout comme pour le VIH.

En présence de dysplasie cervicale ou de cancer du col, qui sont des lésions faiblement contagieuses du fait de l'intégration génomique et de la faible production virale, il est inutile de proposer un dépistage systématique du ou des partenaires en l'absence de lésion clinique ni le port de préservatif.

### Les vaccins

Compte tenu de la prévalence de l'infection HPV chez les jeunes filles dès leurs premiers rapports et de leur bonne réponse immunitaire, les adolescentes avant le début de leur activité sexuelle

## MISES AU POINT INTERACTIVES

sont la cible privilégiée de la vaccination anti-HPV.

Les HPV16 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 HPV16 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 trois injections intramusculaires. Pour les deux 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 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 %.

### Le calendrier vaccinal 2013

Le ministère des Affaires sociales et de la Santé, selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique, recommande depuis 2013 la vaccination des jeunes

filles entre les âges de 11 et 14 ans et que toute opportunité, y compris le rendez-vous vaccinal de 11-14 ans, soit mise à profit pour initier la vaccination avec une possibilité de co-administration avec un autre vaccin (vaccin tétravalent diphtérie-tétanos-coqueluche-polio, vaccin hépatite B) ou pour compléter un schéma vaccinal incomplet, notamment pour administrer la troisième dose de vaccin.

Par ailleurs, dans le cadre du rattrapage vaccinal, le vaccin est désormais recommandé pour les jeunes filles et jeunes femmes entre 15 et 19 ans révolus. Cette vaccination peut être effectuée indifféremment avec l'un ou l'autre des deux vaccins existants. Cependant, ces deux vaccins ne sont pas interchangeables, et toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

### Impact de la vaccination anti-HPV

L'efficacité vaccinale des deux vaccins (Cervarix et Gardasil) est proche de 100 % pour la prévention des dysplasies et des condylomes (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 jeunes femmes vaccinées, 4 ans après le début de la vaccination tétravalente. Une

diminution quasi complète des condylomes 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 de 38 % de la prévalence des dysplasies cervicales de haut grade chez les jeunes femmes vaccinées.

Malheureusement, en France, la couverture vaccinale atteint à peine 30 % de la population cible, ce qui est très insuffisant pour espérer un impact en termes de santé publique. Au cours des derniers mois, la progression de la vaccination anti-HPV a fortement ralenti en raison d'une controverse médiatique alimentée par les craintes sur les effets secondaires. Or, il n'existe pas plus d'effets secondaires associés à cette vaccination que dans la population générale. La couverture vaccinale en France doit donc être améliorée si l'on veut espérer une prévention des lésions génitales induites par les HPV.

### Pour en savoir plus

1. AUBIN F, PRÉTET JL, MOUGIN C *et al.* Human Papillomavirus Infection. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2007;134:94-99.
2. AUBIN F. Vaccination contre le papillomavirus humain : état des lieux. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2012;139:339-343.

Les auteurs ont déclaré recevoir des honoraires de Sanofi Pasteur MSD pour des activités de consultants et de recherche clinique.



## QUESTIONS FLASH

### Que rechercher chez la patiente avant de prescrire de l'acétate de cyprotérone ?

M. FAURE

Dermatologie, Hôpital Édouard-Herriot, LYON.

**P**récisons d'emblée que la question concerne la prescription de l'acétate de cyprotérone, comprimé à 50 mg (Androcur par exemple) et non celle de la forme estroprogestative du CPA 2 mg associé à de l'éthinylestradiol 35 $\mu$ g (Diane 35 par exemple). Donc :

#### Que rechercher chez la patiente avant de prescrire de l'acétate de cyprotérone (Androcur, CPA 50 mg) ?

1. Une grossesse par un test de grossesse.
2. Des antécédents vasculaires thromboemboliques.
3. Une anémie (NFS).
4. L'existence d'un méningiome silencieux.
5. Une altération de la fonction hépatique.

Réponses justes : 2, éventuellement 5.

#### Discussion

##### ● Réponse 1

Le CPA est contre-indiqué en cas de grossesse. "Il est recommandé de vérifier l'absence de grossesse avant le début de traitement" (mentions légales [ML]). Certes, mais aucun prescripteur ne demande alors de test de grossesse.

D'ailleurs le CPA est prescrit à des femmes sous – déjà – contraception OP, ou alors le CPA est pris à partir des règles qui suivent la prescription.

##### ● Réponse 2

"L'existence ou des antécédents d'accidents thromboemboliques représentent une contre-indication au CPA" (ML). Par ailleurs, "la survenue d'événements thromboemboliques a été rapportée chez des patients sous CPA sans que sa responsabilité soit établie" (ML). Cela étant, la prescription de CPA s'accompagne toujours de celle d'éthinylestradiol ou d'estradiol (association OP ou estrogénothérapie). De ce fait, les contre-indications aux estrogènes sont des contre-indications au CPA comme antiandrogène chez la femme.

En revanche, il n'est pas nécessaire de détecter une éventuelle thrombophilie (lupus, syndrome des antiphospholipides) en l'absence d'antécédent connu d'accident thromboembolique ou de diathèse lupique. Les tests correspondants ne sont pas réalisés d'ailleurs avant la mise d'une patiente sous contraception OP. Par ailleurs, le CPA a pu être proposé comme contraception progestative non androgénique (hors AMM bien sûr) chez des femmes lupiques chez lesquelles les OP sont contre-indiqués.

##### ● Réponse 3

"L'anémie à hématies falciformes" figure parmi les contre-indications (ML). "Des cas d'anémie ont été rapportés avec Androcur chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate. Une surveillance régulière de la numération érythrocytaire est nécessaire au cours du traitement chez l'homme" (ML). Pas chez la femme.

##### ● Réponse 4

L'existence ou des antécédents de méningiomes sont également une contre-indi-

cation au CPA. "Des cas de méningiomes (simples et multiples) ont été rapportés en cas d'utilisation prolongée (plusieurs années) d'Androcur à des doses de 25 mg par jour et plus" (ML).

Une étude de cohorte rétrospective (Gil M. et al. Risk of meningioma among users of high doses of CPA as compared with the general population : evidence from a population-based cohort study. *BJCP*, 2011;72:965-968) a conclu à une augmentation d'incidence des méningiomes sous CPA : le rapport des taux d'incidence ajusté à l'âge et au genre des patients traités par des doses élevées de CPA (ayant reçu au moins une dose de 50 mg) par rapport aux personnes n'ayant jamais été traitées était de 11,4 (4,3 ; 30,08). "Si un méningiome est diagnostiqué chez un patient traité par Androcur, le traitement devra être arrêté" (ML). En revanche, il n'est pas proposé de détecter un méningiome silencieux éventuel (scanner, IRM) avant la mise sous CPA.

##### ● Réponse 5

"Un bilan biologique hépatique doit être effectué avant le démarrage du traitement" (ML). En fait, une altération des fonctions hépatiques a pu être signalée sous CPA, mais surtout pour des doses élevées, supérieures à celles utilisées dans la prise en charge de l'hirsutisme et chez l'homme prostatique âgé. En cas de prescription chez la femme hyperandrogénique, les dosages hépatiques ne sont donc pas réalisés de manière systématique en pratique gynécologique courante, contrairement bien sûr à ce que préconisent les mentions légales d'Androcur.

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

## Pemphigoïde gravidique : les clés du diagnostic et du traitement

PH. BERBIS

Service de Dermatologie, Hôpital Nord, MARSEILLE.

La pemphigoïde gravidique est la dermatose bulleuse auto-immune spécifique de la grossesse.

Elle est très rare (une grossesse sur 20 000 à 50 000 selon les séries). Elle touche préférentiellement les multipares, mais elle peut parfois (très rarement) se développer chez des primipares. Dans la série de Jenkins *et al.* [1], les premiers symptômes débutent au 1<sup>er</sup> trimestre dans 18 % des cas, au 2<sup>e</sup> trimestre dans 34 % des cas, au 3<sup>e</sup> trimestre dans 34 % des cas, et dans le *post-partum* dans 14 % des cas.

### Pathogénie

Une association à un phénotype maternel HLA-DR3 (60-80 %) ou DR4 (50 %) a été soulignée. Les auto-anticorps, de type IgG4, sont dirigés contre la protéine transmembranaire hémidesmosomale BP180, présente dans le placenta et partie intégrante de la jonction dermo-épidermique. Il se produit une rupture de la tolérance immunologique mère-fœtus, avec pour conséquence une expression aberrante de molécules du système HLA de classe II dans le placenta, exposant BP180 au système immunitaire, avec pour conséquence la synthèse d'auto-anticorps circulants dirigés contre BP180 et se fixant de manière croisée contre BP180 de la membrane basale dermo-épidermique de la peau maternelle. La conséquence de cette fixation est une chémoattraction de polynucléaires, notamment éosino-

philes, leur dégranulation entraînant une altération de la JDE avec formation de bulle.

### Expression clinique

La PG se présente comme une éruption prurigineuse, initialement érythémato-papuleuse, urticarienne, en cocarde, puis bulleuse.

Le début se fait classiquement au niveau abdominal (50 % des cas) et plus précisément en région périombilicale (*fig. 1*). Une atteinte du visage est possible, l'atteinte muqueuse restant très rare.



FIG. 1 : Lésions prébulleuses péri-ombilicales.

### Aspects microscopiques

Au stade prébulleux, on note un œdème dermique, un infiltrat inflammatoire périvasculaire fait de lymphocytes, d'histiocytes et d'éosinophiles, ainsi qu'une spongiose épidermique.

Au stade bulleux, la bulle est sous-épidermique, l'infiltrat dermique superficiel plus riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'immunofluorescence directe montre un dépôt constant, fin, linéaire, de C3 plus ou moins associé à des IgG, à la jonction dermo-épidermique.

### Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence d'auto-anticorps circulants anti-BP180 par technique Elisa

(BP180-NC16A), ou par *immunoblot*. Le taux des auto-anticorps en technique Elisa corrélée au profil évolutif. L'immunofluorescence directe et la recherche d'anticorps circulants sont constamment négatifs dans les autres dermatoses de la grossesse.

### Évolution

En règle générale, la PG s'éteint en quelques semaines à quelques mois après l'accouchement (médiane de 16 semaines), mais des évolutions très prolongées sont possibles, plusieurs années parfois. Le taux de rechute lors des grossesses ultérieures (indépendant du géniteur) est très élevé, de l'ordre de 92 %. Les poussées peuvent être déclenchées ultérieurement par la prise d'estroprogestatifs.

### Pronostic fœtal

Dans l'étude de Chi *et al.* [2], les facteurs de risque de complications fœtales étaient la survenue de la PG au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>e</sup> trimestre, la présence de bulles. Les complications fœtales étaient la prématurité et l'hypotrophie. La corticothérapie générale n'apparaît pas comme un facteur de risque.

Le nouveau-né peut présenter une éruption rare (< 10 %) et transitoire, liée au passage transplacentaire des anticorps maternels.

### Traitement

Les formes prébulleuses ou bulleuses très localisées (moins de 10 %) seront traitées par dermocorticoïdes. Les formes bulleuses étendues par corticothérapie orale (prednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j, avec diminution progressive dès le blanchiment obtenu et augmentation après l'accouchement pour éviter le *flare-up* possible lors du *post-partum*.

## QUESTIONS FLASH

### Formes exceptionnelles

Des PG ont été exceptionnellement associées à des moles hydatiformes [3] et à des choriocarcinomes [4].

#### Bibliographie

1. JENKINS RE, HERN S, BLACK MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24:255-259.
2. CHI CC, WANG SH, CHARLES-HOLMES R *et al*. Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*, 2009;160:1222-1228.
3. MATSUMOTO N, OSADA M, KANEKO K *et al*. Pemphigoid gestationis after spontaneous expulsion of a massive complete hydatidiform mole. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2013;2013:267-268.
4. INANI K, MEZIANE M, BOUYAHYAOUY Y *et al*. Choriocarcinoma: a hidden face of pemphigoid gestationis. *Gynecol Obstet Fertil*, 2014;42:357-359.

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

## Leucoplasie vulvaire

C. RENAUD-VILMER

Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

**L**es leucoplasies correspondent à une **définition clinique**: il s'agit d'une **lésion blanche** qui survient exclusivement sur les muqueuses et qui ne s'efface pas aux frottements. En revanche, ces lésions correspondent à **des lésions histologiques très différentes** et de gravité très variable, allant d'un simple condylome à un carcinome déjà invasif. **Un examen histologique est donc indispensable dans tous les cas.**

>>> Les lésions bénignes se présentant sous forme de leucoplasie peuvent être rapportées :

- à un **lichen plan** (LP) sous forme de plages blanches, comme au niveau buccal. Elles sont généralement associées à des lésions plus typiques de LP ;
- à une zone de **lichénification** liée à un prurit localisé *sine materia* ;
- à des **condylomes plans** parfois regroupés en petites plaques.

>>> Les leucoplasies sont surtout l'apanage des **lésions précancéreuses épithéliales à type de néoplasie intra-épithéliale ou NIE (ou VIN au niveau de la vulve)**. Ces lésions relèvent de deux grandes étiologies : les infections à HPV oncogènes et certaines dermatoses d'évolution chronique non ou mal prise en charge. On distingue donc les **VIN HPV-dépendantes ou VIN bowénoïdes** (classique) qui regroupent deux entités clinique et évolutive différentes :

- **les papuloses bowénoïdes (PB)**, qui réalisent des petites maculo-papules ou de petites plages leucoplasiques, généralement impossible à distinguer des condylomes plans bénins. Ces lésions surviennent généralement chez des sujets jeunes et évoluent rarement en carcinome invasif, sauf chez les patients immunodéprimés. Leur traitement est le même que celui des condylomes, mais elles sont généralement plus récidivantes ;
- **la maladie de Bowen (MB)** qui réalise une plaque leucoplasique, en principe isolée d'évolution lente et centrifuge, et survenant surtout chez la femme autour de la ménopause (*fig. 1*). En revanche, en l'absence de traitement et du fait de l'allongement de vie de la population, cette lésion va évoluer tôt ou tard en carcinome épidermoïde (CE) invasif. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale avec une marge de 5 mm environ. Mais des études ont rapporté l'intérêt d'un traitement médical local par imiquimod.

Dans tous les cas (PB et MB), un bilan de l'extension de l'infection à HPV et nécessaire (colposcopie...), mais aucun bilan radiologique n'est indiqué car il s'agit



FIG. 1: VIN HPV-dépendante (bowénoïde) sous forme d'une maladie de Bowen.



FIG. 2: VIN non HPV-dépendante (différenciée) sur LS.

**de lésions intraépithéliales n'ayant pas franchi la membrane basale.**

>>> Les VIN non HPV-dépendantes (appelées VIN différenciées) surviennent le plus souvent sur un lichen scléreux (LS) et beaucoup plus rarement sur un lichen plan (*fig. 2*). Ces lésions réalisent aussi volontiers une plage leucoplasique et surviennent en général sur des LS d'évolution chronique. Si le LS sous-jacent n'était pas traité du tout, on peut proposer un traitement local par propionate de clobétasol (1/jour) pendant 3 mois sous stricte surveillance. En cas d'échec ou si ces lésions surviennent

sur un LS plus ou moins bien traité, il faut envisager son exérèse chirurgicale

>>> Les leucoplasies vulvaires peuvent aussi répondre à la présentation clinique d'authentiques CE invasifs. Ils surviennent presque constamment sur une lésion précancéreuse à type de VIN. Ainsi, on observe des CE invasifs HPV-dépendants (CE condylomateux ou basaloïde) et les CE non HPV-dépendants, survenant généralement sur un LS (CE de type classique ou verruqueux). Mais leur prise en charge est la même quelle que soit leur étiologie, avec cependant la nécessité d'un bilan HPV pour les CE HPV-dépendants.

Au total, le terme de leucoplasie est une entité clinique relevant de nombreuses étiologies et qui nécessite, dans tous les cas, un examen histologique.

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

## Le lichen scléreux (LS) vulvaire

C. DE BELILOVSKY  
Institut Alfred-Fournier, PARIS.

### Quel bilan minimal ?

Les formes familiales représentent 12 % des cas de LS. Il semble que le risque carcinologique soit alors plus élevé : 4,1 % vs 1,2 % [1]. Le risque de pathologie thyroïdienne est augmenté en cas de LS : les chiffres varient de 16 à 18 % selon les études, alors que la fréquence est de 8 % chez les contrôles. La présence d'anticorps antiperoxydase et/ou thyroglobu-

line a été dépistée dans 22 % des cas et une thyroïdite de Hashimoto constatée à l'échographie dans 19 % des cas [2].

### Quelles significations pour les différentes couleurs sur LS ?

Une plaque blanche, épaisse, localisée correspond à une leucoplasie, et doit toujours être biopsiée d'emblée à la recherche d'une néoplasie intraépithéliale vulvaire différenciée (dVIN).

Une rougeur localisée sous-cutanée lie-de-vin correspond souvent à une hémorragie sous-épithéliale. Une plaque rouge vif, chronique doit toujours être biopsiée à la recherche d'une dVIN. Une plaque rouge rouille, brillante, localisée sur les versants internes de la vulve, peut correspondre à une vulvite de Zoon sur ajoutée. Tout LS érythémateux diffus doit faire éliminer une candidose surajoutée. Une rougeur des grandes lèvres et de la région périanale est souvent liée à une dermite aux corticoïdes appliqués en trop grande quantité.

Les pigmentations sur LS sont généralement post-inflammatoires. Cependant, une biopsie est recommandée en cas de doute diagnostique ou d'aspect atypique afin d'éliminer un mélanome.

### Quelles localisations particulières du LS ?

Il est classique de lire que le LS est une pathologie purement vulvaire. Cependant, plusieurs publications font état de localisations vaginales [3]. Elles sont favorisées par les prolapsus et les incontinences urinaires. Des localisations anales ne sont pas exceptionnelles et peuvent faire le lit de carcinomes épidermoïdes.

### Quel traitement à court terme ?

Un corticoïde classe très forte sera appliqué tous les jours pendant 1 à 3 mois, puis 2 à 3 fois/semaine pendant 6 à 12 mois, souvent plus longtemps. Il a été démontré que le propionate de clobétasol est supérieur au tacrolimus et au pimécrolimus [4]. Des corticoïdes de classe forte ont également démontré leur efficacité. Les résistances au traitement sont le plus souvent dues à un traitement mal appliqué. Une lésion résistante isolée doit être biopsiée.

### Quel traitement à long terme ?

Les taux de rémission après la ménopause sont seulement de 25 %. Les récurrences sont très fréquentes : 50 % à 16 mois et 84 % à 4 ans [5]. C'est pourquoi un traitement d'entretien est recommandé, à raison de deux applications par semaine. Une étude récente a montré une absence de récurrence à 6 mois contre 50 % avec un hydratant seul [6]. Les traitements à la demande n'empêchent pas les récurrences (27 % à un an) [7].

### Bibliographie

1. SHERMAN SV. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1031-1034.
2. KAZANDI M. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2010;31:555-558.
3. ZENDELL K. *JAMA Dermatol*, 2014;149:1199-1202.
4. FUNARO D. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:84-91.
5. RENAUD-VILMER C. *Arch Dermatol*, 2004;140:709-712.
6. VIRGILI A. *Br J Dermatol*, 2013;168:1316-1324.
7. MURINA F, LOW J. *Genit Tract Dis*, July 2014.

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





## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Doit-on réviser le diagnostic des pyodermites de l'enfant et difficultés de prise en charge ?



→ T. HUBICHE  
Centre hospitalier, FRÉJUS.

**É**tablir des critères diagnostiques précis et des modalités de prise en charge des dermatoses infectieuses est un exercice difficile. Les données à notre disposition ont de multiples biais, le premier biais étant la mauvaise concordance diagnostique clinique. Une étude évaluant la concordance diagnostique pour les abcès chez l'enfant a montré que la concordance diagnostique inter-praticien était faible [1]. Cela souligne la difficulté de définir des critères diagnostiques cliniques pour ces infections. Les études, notamment d'antibiotiques, sur les infections cutanées bactériennes regroupent des pathologies infectieuses qui n'ont souvent rien à voir entre elles.

La *Food and Drug Administration* (FDA) définissait auparavant deux grands

cadres d'infections cutanées: d'une part, les infections non compliquées et, d'autre part, les infections compliquées. Récemment, afin d'améliorer la qualité des études de l'industrie pharmaceutique, la FDA a établi de nouveaux critères d'inclusion et d'évaluation des anti-infectieux en classant, d'une part, les infections bactériennes aiguës de la peau des tissus mous comprenant érysipèle, cellulite, abcès majeur et infection de plaie et, d'autre part, les autres infections sans plus de précision [2].

Le terme pyodermite est peu précis. Les pyodermites bactériennes correspondent à une infection de la partie superficielle de la peau ou du follicule pileux. Chez l'enfant, le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pyogenes* sont les deux principaux pathogènes. Les pyodermites bactériennes peuvent être regroupées en trois catégories: les infections folliculaires, les infections de l'épiderme et les infections de plaies.

## Les infections bactériennes folliculaires

Les folliculites, furoncles ou abcès primaires sont le plus souvent des infections à *S. aureus*, producteur de la toxine Panton et Valentine (LPV). Ces infections se développent aux dépens du follicule pileux [3, 4]. Les diagnostics de folliculite et furoncle ne posent pas de difficulté particulière. Les folliculites correspondent à des papulo-pustules centrées par un poil. Les furoncles peuvent faire suite à une folliculite ou

survenir d'emblée. Les abcès se manifestent par un nodule inflammatoire douloureux suppuratif, siégeant souvent au sein d'un placard inflammatoire correspondant à une cellulite. Le diagnostic d'abcès est parfois difficile; la concordance diagnostique interindividuelle est mauvaise [1]. Le diagnostic d'abcès est notamment délicat dans le cadre d'abcès profond où le caractère rénitent apparaît tardivement. Il est parfois difficile de différencier un abcès primitif lié à une infection du follicule pileux d'un abcès secondaire à un traumatisme ou sur corps étranger ou encore d'un kyste sébacé inflammé.

Le point commun entre les différentes formes d'infections cutanées folliculaires suppuratives à *S. aureus* est la toxine LPV; celle-ci est retrouvée dans 74 % des infections cutanées suppuratives à *S. aureus*, alors qu'elle n'est présente que dans 12 % des infections cutanées non suppuratives [3, 4]. Cette toxine a une capacité à générer des infections cutanées suppuratives témoignant d'une certaine virulence.

Il est important de différencier virulence d'une bactérie et résistance aux antibiotiques. La virulence d'une bactérie n'est pas liée à sa résistance aux antibiotiques; en revanche, certains clones peuvent être porteurs de gènes codants pour la résistance aux pénicillines et de gènes codants pour certaines toxines. Les SARM – dits communautaires car initialement isolés chez des personnes sans contact avec les structures de soins – sont très fréquemment porteurs

de la LPV. La diffusion de ces SARM communautaires (clone USA 300) est un problème de santé publique aux États-Unis où environ 60 % des infections cutanées sont dues à des SARM [5]. La situation est moins alarmante en Europe où les SARM sont retrouvés dans 5 à 10 % des infections cutanées staphylococciques, et le clone retrouvé (*clonal complex 80*) est différent de celui qui prédomine en Amérique du Nord [6, 7]. Toutefois, le clone USA 300 a été associé ces dernières années à quelques cas groupés d'infection en France. Cela justifie une prise en charge particulière des cas groupés d'infections cutanées suppuratives [8].

La prise en charge des infections cutanées suppuratives repose avant tout sur le drainage des lésions collectées. L'antibiothérapie est indiquée en complément du drainage d'un abcès si on note la présence de signes généraux, de signes locaux sévères notamment une taille supérieure à 5 cm, une immunodépression, dans les âges extrêmes, une localisation critique de l'abcès, un échec du drainage ou la présence d'une dermohypodermite bactérienne. Ces indications sont issues des recommandations HCSP de 2009 sur la prise en charge et la prévention des infections cutanées liées aux SARM communautaires. Cet avis d'experts recommande de ne pas prendre en compte les SARM dans l'antibiothérapie probabiliste d'une infection communautaire suspecte d'être due à un *S. aureus* en France. En cas d'infection à SARM communautaire documentée, l'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme repose en première intention sur la pristinamycine, la dalacine, triméthoprim-sulfaméthoxazole ou encore les cyclines; mais l'utilisation de ces dernières est contre-indiquée chez l'enfant avant 8 ans [9].

Les récurrences de ces infections cutanées folliculaires sont un problème courant. Plusieurs facteurs de risque sont souvent cités. Les facteurs de risques

endogènes sont principalement une immunodépression (diabète, infection VIH, exogénose, déficit immunitaire sur la voie du complément), mais leur niveau de preuve est faible. Les facteurs de risque exogènes sont une infection par un *S. aureus* sécrétant la LPV, la persistance d'un foyer infectieux ou d'un portage de *S. aureus* chez le patient ou dans son entourage [10].

Des mesures de décontamination peuvent être recommandées en cas d'épidémie d'infections cutanées suppuratives ou de récurrence chez un individu [8, 9]. Les protocoles de décolonisation associant habituellement des soins antiseptiques, une décontamination des gites (nez, oropharynx) et, selon les protocoles, une antibiothérapie par voie générale. Il est indispensable de ne pas oublier les conseils d'hygiène personnelle.

### Les infections de l'épiderme

L'impétigo correspond à une infection superficielle de l'épiderme. Dans sa forme creusant ou ecthyma, celle-ci peut concerner la partie superficielle du derme. L'impétigo est l'infection cutanée la plus fréquente avec un pic d'incidence entre 1 an et 8 ans. Dans les pays développés, c'est la troisième dermatose la plus fréquente après la dermatite atopique et les verrues. L'incidence de cette infection cutanée superficielle est également élevée dans les pays tropicaux [11, 12].

Cette infection est associée au *S. aureus* et au *S. pyogenes*. Une étude réalisée en population générale en Norvège sur une période de 4 ans et demi, suggère qu'en Europe le *S. aureus* est le pathogène prédominant dans l'impétigo [13].

L'impétigo se manifeste par une érosion cutanée associée à la présence de croûtes jaunâtres. La présence d'un décollement bulleux superficiel est

spécifique d'une infection staphylococcique. Ce décollement est la conséquence d'une sécrétion des exfoliatines ETA ou ETB par le staphylocoque. Ces toxines sont capables de réaliser un clivage de l'épiderme au niveau du *stratum granulosum*. En France, les *S. aureus* responsables d'impétigos bulleux sont méticilline sensibles dans la très grande majorité des cas. La résistance à l'acide fusidique reste faible en France, autour de 7 % (étude EPISA réalisée en 2003-2004). Cette résistance est plus élevée au Royaume-Uni et en Scandinavie [14].

L'impétigo streptococcique est classiquement associé à un risque de survenue de complications post-streptococciques, notamment les glomérulonéphrites aiguës post-streptococciques. La survenue de ces complications après impétigo streptococcique est, de nos jours, exceptionnelle en France métropolitaine. Cette diminution peut être expliquée par une meilleure hygiène, un meilleur accès aux soins, une utilisation beaucoup plus large des antibiotiques, mais aussi une modification des sérotypes des streptocoques pour des sérotypes non néphrogéniques [15].

Le traitement de l'impétigo repose sur la réalisation de soins d'hygiène avec la détersion des croûtes qui est un élément essentiel. L'antibiothérapie topique repose en première intention sur la mupirocine. Une antibiothérapie anti-staphylococcique et anti-streptococcique par voie générale est indiquée dans les impétigos étendus, d'extension rapide, bulleux ou ecthyma [16, 17].

### Les infections de plaie

Ces infections surviennent après une rupture de la barrière cutanée secondaire à une coupure, une excoriation, une infection fongique, une morsure, etc. Chez l'enfant, il s'agit le plus souvent de plaies post-traumatiques ou de surinfection de varicelle. Ces infections peuvent

## MISES AU POINT INTERACTIVES

débuter par un impétigo ou un ecthyma, mais se compliquent volontiers d'une vraie dermo-hypodermite bactérienne. Un prélèvement bactériologique est réalisé systématiquement, et la prise en charge est adaptée au cas par cas suivant le contexte clinique (mécanisme, délais d'apparition, signes généraux, etc.).

Les pyodermites bactériennes constituent une part non négligeable de l'activité dermatologique non programmée. Le diagnostic est avant tout clinique, les prélèvements bactériologiques sont indiqués dans certains cas. Les soins locaux constituent un élément essentiel de la prise en charge; l'antibiothérapie par voie générale est indiquée dans certaines situations.

## Bibliographie

- MARIN JR, BILKER W, LAUTENBACH E *et al.* Reliability of clinical examinations for pediatric skin and soft-tissue infections. *Pediatrics*, 2010;126:925-930.
- <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/IdanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071185.pdf>
- COUPPIE P, CRIBIER B, PRÉVOST G. Leukocidin from *Staphylococcus aureus* and cutaneous infections: an epidemiologic study. *Arch Dermatol*, 1994;130:1208-1209.
- DEL GIUDICE P, BES M, HUBICHE T *et al.* Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* strains are associated with follicular skin infections. *Dermatology*, 2011;222:167-170.
- MORAN GJ, KRISHNADASAN A, GORWITZ RJ *et al.* EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*, 2006;355:666-674.
- DEL GIUDICE P, BLANC V, DURUPT F *et al.* Emergence of two populations of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with distinct epidemiological, clinical and biological features, isolated from patients with community-acquired skin infections. *Br J Dermatol*, 2006;154:118-124.
- LORETTE G *et al.* Superficial community-acquired skin infections: prevalence of bacteria and antibiotic susceptibility in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;23:1423-1426.
- Haut Conseil de la santé publique. Infections cutanées à SARM Co. Conduite à tenir devant des cas groupés. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=453> (accès le 14/10/2014)
- Haut Conseil de la santé publique. Recommandations sur la prise en charge et la prévention des infections liées aux souches de SARM Co – Décembre 2009. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=102>
- DEMOS M, MCLEOD MP, NOURI K. Recurrent furunculosis: a review of the literature. *Br J Dermatol*, 2012;167:725-732.
- KONING S, VAN DER SANDE R, VERHAGEN AP *et al.* Interventions for impetigo. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012 Jan. 18;1:CD003261.
- CARAPETIS JR, STEER AC, MULHOLLAND EK *et al.* The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*, 2005;5:685-694.
- RØRTVEIT S, RØRTVEIT G. Impetigo in epidemic and nonepidemic phases: an incidence study over 4(1/2) years in a general population. *Br J Dermatol*, 2007;157:100-105.
- DENTON M, O'CONNELL B, BERNARD P *et al.* The EPISA study: antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* causing primary or secondary skin and soft tissue infections in the community in France, the UK and Ireland. *J Antimicrob Chemother*, 2008;61:586-588.
- ILYAS M, TOLAYMAT A. Changing epidemiology of acute post-streptococcal glomerulonephritis in Northeast Florida: a comparative study. *Pediatr Nephrol*, 2008;23:1101-1106.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Prescription des antibiotiques par voie locale dans les infections cutanées primitives et secondaires. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2004;131:1018-1021.

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

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Le psoriasis de l'enfant : a-t-on révolutionné la prise en charge ?



→ A. PHAN

Service de Dermatologie pédiatrique,  
Université Claude-Bernard – Lyon 1,  
Hôpital Femme-Mère-Enfant, CHU  
Lyon, Hospices civils de Lyon, BRON.

Le psoriasis touche 2 à 5 % de la population générale et un peu moins de 1 % des enfants dès les premiers mois de vie [1-4]. Contrairement à l'adulte, les études s'intéressant aux enfants atteints de psoriasis sont plus limitées et relativement récentes.

## Quelques chiffres

Un début avant l'âge de 20 ans est fréquent et retrouvé chez 30 à 50 % des adultes atteints de psoriasis [3]. Les formes familiales de psoriasis représentent 68 % des psoriasis à début pédiatrique contre 54 % pour les psoriasis débutant à l'âge adulte [5].

Les données disponibles de prévalence sont relativement concordantes et varient de 0,18 à 0,55 % chez les moins de 10 ans et de 0,83 à 1,37 % entre 10 et 20 ans [1-4].

En Allemagne, la prévalence du psoriasis chez les moins de 18 ans est estimée à 0,4 %, avec une petite prédominance féminine (rapport H/F d'environ 0,8) [1, 2, 6] qui semble s'inverser à l'âge adulte.

Les données d'incidence sont quasi inexistantes, à l'exception d'une importante étude américaine qui portait sur les données d'une population du Minnesota, âgée de moins de 18 ans, suivie de 1970 et 1999 [6]. L'incidence du psoriasis chez les moins de 18 ans était calculée à 40,8 cas/100 000 habitants/an, avec un âge médian au diagnostic de 10,6 ans [6], alors que l'incidence du psoriasis chez l'adulte était estimée à 78,9/100 000 habitants/an [7]. Comme dans la population adulte, cette incidence a augmenté progressivement depuis les années soixante-dix [6].

Il est classique de distinguer deux pics de début de la maladie qui ont servi à définir deux types de psoriasis : le "psoriasis familial" à début précoce dans l'enfance ou l'adolescence et le psoriasis "sporadique" de début plus tardif après 40 ans [8, 9]. Les récentes données de prévalence [1] et surtout d'incidence [6] remettent en question cette répartition bimodale de l'âge de début du psoriasis. En effet, l'incidence du psoriasis chez l'enfant augmente régulièrement dans les deux sexes et de façon plus importante avant l'âge de 7 ans.

## Particularités cliniques chez l'enfant

Les études épidémiologiques chez l'enfant ont également permis de mieux préciser le type de psoriasis chez l'enfant. L'aspect le plus fréquemment observé

chez l'enfant, tous âges confondus, est le psoriasis en plaques [6]. Toutes les formes de psoriasis sont en réalité observées chez l'enfant, mais leur fréquence varie avec l'âge. Le psoriasis des langes et le psoriasis "inversé" des plis sont l'apanage du nourrisson. Le psoriasis en gouttes est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte [6], et succède le plus souvent à une infection à streptocoque bêta-hémolytique, pharyngée ou péri-anale [10]. L'atteinte du visage [6], des paupières, des plis rétro-auriculaires est fréquente chez l'enfant et peut mimer une dermatite atopique, d'autant plus que les squames sont souvent plus fines.

## Place des antibiotiques antistreptococciques

Chez l'enfant, encore plus que chez l'adulte, une infection à streptocoque bêta-hémolytique peut déclencher ou aggraver un psoriasis, le plus souvent en gouttes. Un éventuel foyer streptococcique devra donc être recherché cliniquement et traité si présent. Les protéines M streptococciques partagent en effet certains déterminants avec les kératines humaines, et agiraient comme des super-antigènes capables d'activer les lymphocytes T sensibilisés de l'épiderme. Cependant, bien que le rôle du streptocoque soit relativement bien établi, il n'a jamais été clairement démontré qu'une antibiothérapie précoce permette de prévenir, améliorer ou de modifier l'évolution d'un psoriasis [11, 12]. Certaines études suggèrent l'intérêt d'une amygdalectomie pour les patients ayant un psoriasis en gouttes récurrent succédant systématiquement à une angine streptococcique [13].

## MISES AU POINT INTERACTIVES

### Association aux comorbidités cardiovasculaires

Il est maintenant établi que la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires (obésité, dyslipidémie, diabète, HTA et syndrome métabolique) et des maladies cardiovasculaires (AVC, coronaropathie) est plus importante chez les adultes atteints de psoriasis par rapport à la population générale. Les données sur le lien entre psoriasis et comorbidités cardiovasculaires sont plus limitées et récentes chez l'enfant, mais semblent aller dans le même sens.

#### 1. Psoriasis et obésité chez l'enfant

Les premières études ont révélé que les enfants atteints de psoriasis avaient 1,7 à 2,6 fois plus de surpoids ou d'obésité [14-18] et d'obésité viscérale ou centrale avec un tour de taille et un rapport tour de taille/tour de hanche plus importants [18, 19]. Par ailleurs, le risque relatif d'avoir un psoriasis était significativement plus élevé chez les enfants en surpoids (OR = 1,31) et chez les enfants obèses (OR = 1,39 pour une obésité modérée et 1,78 pour une obésité sévère) [20]. La sévérité du psoriasis était associée de façon significative à un poids plus important [18, 20]. Le type de psoriasis ne semblait pas jouer de rôle dans cette association.

#### 2. Psoriasis et syndrome métabolique chez l'enfant

Le syndrome métabolique est l'ensemble des anomalies morphologiques, physiologiques et biochimiques, prédisposant au diabète de type 2 et à l'athérosclérose et ses complications. Sa prévalence augmente avec l'importance de l'obésité chez les enfants et les adolescents, jusqu'à près de 50 % en cas d'obésité sévère, indépendamment de l'origine ethnique et du sexe [21]. Les données disponibles chez l'enfant psoriasique restent encore très limitées et parcellaires. Bien que le nombre de patients était limité (20), la

prévalence du syndrome métabolique était notée statistiquement plus élevée chez les enfants psoriasiques dans une étude [22]. D'autres auteurs ont montré chez l'enfant une association significative entre le psoriasis et certaines composantes du syndrome métabolique : l'hyperlipidémie [2, 20], le diabète [2, 17] et l'hypertension artérielle [2, 17, 19].

#### 3. Physiopathologie

Le lien entre obésité et psoriasis n'est pas encore totalement élucidé, mais le dénominateur commun semble être l'inflammation chronique. Le tissu adipeux est un organe à forte activité immunologique. Chez le sujet obèse, il existe dans le tissu adipeux une interaction pro-inflammatoire entre l'adipocyte et le macrophage qui est entretenue par la présence d'acides gras libres. Les adipocytes sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (adipokines), également impliquées dans le psoriasis dont le *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , l'interleukine 6 (IL6), l'IL1, et la leptine. L'inflammation systémique chronique en provenance du tissu adipeux et de la peau psoriasique induirait une insulino-résistance, responsable d'une dysfonction endothéliale et donc d'athérosclérose [23]. Par ailleurs, d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou comportementaux (comme un syndrome dépressif ou la sédentarité, cependant moins applicable chez l'enfant) joueraient probablement un rôle dans le lien complexe entre obésité et psoriasis.

#### 4. Implications dans la prise en charge des enfants psoriasiques

À la lumière de l'existence de l'association entre obésité et psoriasis chez l'enfant, le traitement devrait prendre en compte aussi bien le psoriasis que l'obésité, bien qu'il ne soit pas clair si l'obésité précède le psoriasis ou l'inverse. Cela soulève plusieurs interrogations lorsque l'on prend en charge des enfants atteints de psoriasis.

>>> Chez les enfants psoriasiques avec surpoids, une perte de poids améliorerait-elle le psoriasis? Les données limitées disponibles ne concernent que l'adulte et suggèrent une amélioration du psoriasis [24]. Toujours chez l'adulte, il semble cependant que la perte de poids seule ne soit pas suffisante pour maintenir une rémission chez les patients obèses psoriasiques [25].

>>> Chez les enfants psoriasiques, faut-il dépister systématiquement un syndrome métabolique? En France, il est recommandé de réaliser systématiquement un bilan (cholestérol total, HDL-C et triglycérides, glycémie à jeun, transaminases) chez un enfant en surpoids avec antécédent familial de diabète ou de dyslipidémie ou chez un enfant présentant une obésité (IMC  $\geq$  seuil IOTF-30) (recommandations HAS septembre 2011). En dehors de ces cas, il n'y a actuellement pas assez d'argument pour recommander un bilan chez un enfant atteint de psoriasis. Il est à noter que deux études ont montré qu'un début dans l'enfance du psoriasis ne préjuge pas de la survenue ultérieure de comorbidités cardiovasculaires ou métaboliques [26, 27]. Il semble toutefois de bon sens de conseiller une bonne hygiène de vie au vu de cette association possible entre psoriasis et comorbidités, qui reste cependant à confirmer chez l'enfant.

Par ailleurs, une vigilance particulière est nécessaire en cas d'utilisation de rétinoïdes systémiques chez ces enfants psoriasiques.

### Arsenal thérapeutique dans le psoriasis de l'enfant

L'arsenal thérapeutique s'est considérablement complété ces dernières années dans le psoriasis. Cependant, chez l'enfant, en l'absence d'essais contrôlés, il n'existe pas de recommandations officielles. Les modalités thérapeutiques sont le plus souvent extrapolées à

partir d'études menées chez l'adulte, mais également à partir de petites séries souvent en ouvert ou de l'expérience des prescripteurs.

### 1. Les traitements locaux

Les traitements topiques suffisent la plupart du temps pour contrôler une poussée de psoriasis chez l'enfant. La galénique sera adaptée à la localisation à traiter. Les **émollients** sont toujours utiles pour améliorer l'aspect squameux.

Les **dermocorticoïdes** restent le traitement de première intention dans la grande majorité des cas. Mais, de façon surprenante, il n'y a pas ou peu d'études évaluant leur efficacité dans le psoriasis de l'enfant [28, 29].

Parmi les **dérivés de la vitamine D** (tacalcitol, calcitriol, calcipotriol), seul le **calcipotriol** (Daivonex) est autorisé chez l'enfant à partir de 6 ans. L'efficacité et la sécurité du calcipotriol ont été montrées sur de courtes périodes dans plusieurs études, essentiellement en ouvert [28], et dans une étude randomisée contrôlée chez 77 enfants qui n'a cependant pas permis de mettre en évidence une amélioration significative du PASI par rapport au placebo [30]. Le calcipotriol est indiqué dans les psoriasis en plaques atteignant moins de 30 % de la surface corporelle. La dose maximale recommandée chez l'adulte est de 50 g/semaine/m<sup>2</sup>.

Bien que très utile et efficace dans l'expérience des dermatologues, l'association **calcipotriol-bétaméthasone** (Daivobet) n'a pas l'AMM avant 18 ans, et n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée chez l'enfant. Une récente étude rétrospective sur un registre d'enfants psoriasiques montrait que l'association calcipotriol-bétaméthasone était efficace pour le traitement du psoriasis minime à modéré avec une diminution du PASI à 15,4 % à la 12<sup>e</sup> semaine, se maintenant à la 24<sup>e</sup> semaine, avec une bonne tolérance [31].

Le **tacrolimus 0,1 %** (Protopic) semble utile dans le traitement des lésions du visage et des plis chez l'enfant [32, 33].

### 2. Les traitements systémiques

Ils sont utilisés en cas de psoriasis sévère ou résistant aux traitements locaux.

>>> L'**acitrétine** (Soriatane) est le traitement systémique le plus utilisé chez l'enfant en première intention en France, en particulier dans le psoriasis pustuleux. La dose initiale est d'environ 0,5 mg/kg/j et la dose maximale est de 1 mg/kg/j. Une réponse au traitement n'est cependant pas attendue avant 4-8 semaines; puis les doses peuvent être diminuées jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace pour une durée de 6-12 mois le plus souvent. Il n'existe pas d'étude contrôlée chez l'enfant mais uniquement des séries de cas, essentiellement de psoriasis pustuleux ou érythrodermiques [28, 34]. Le retentissement sur la croissance osseuse (soudure précoce des épiphyses), qui a été longtemps un obstacle à son utilisation, n'a pas été observé aux doses habituelles et ne justifie pas de surveillance radiologique particulière, d'autant plus que le traitement ne sera pas utilisé à vie comme dans les ichtyoses.

La tolérance du traitement est globalement bonne, bien que les effets secondaires souvent dose-dépendants, tels que chéilite, xérose cutanéomuqueuse et/ou prurit, sont relativement fréquents. Par ailleurs, au vu des données préliminaires sur le lien possible entre psoriasis et comorbidités cardiovasculaires, il faut rester vigilant en cas de nécessité de mise sous acitrétine pour le traitement d'un psoriasis sévère chez l'enfant. Enfin, les contraintes réglementaires récentes vis-à-vis du risque tératogène ont considérablement alourdi la prescription chez les jeunes adolescentes.

>>> Le **méthotrexate (MTX)** est un traitement ancien largement utilisé en

pédiatrie, en particulier dans les maladies inflammatoires digestives et les arthrites juvéniles. Plusieurs séries de cas rapportent l'efficacité du MTX dans le psoriasis sévère de l'enfant (psoriasis étendu en plaques, érythrodermique et pustuleux généralisé) [28, 35, 36]. Une amélioration clinique est notée en moyenne 5 semaines après, avec une rémission de 1,5 mois à 3 ans [35]. Les nausées et vomissements sont les effets secondaires les plus fréquents, ainsi que des augmentations transitoires des transaminases.

>>> L'utilisation de la **ciclosporine** (Neoral) chez l'enfant psoriasique n'a été rapportée que dans quelques observations, avec des résultats contradictoires [28, 37]. Elle est utile pour passer un cap et doit être utilisée en cures courtes du fait de la toxicité rénale.

>>> Les **photothérapies (puvathérapie, UVB)** ne sont proposées qu'à partir de l'âge 10-12 ans, du fait du risque carcinogène des UV. Elles peuvent être associées à l'acitrétine. Le rythme des séances est cependant peu compatible avec la vie scolaire.

>>> Parmi les biothérapies disponibles, seul l'**etanercept** (Enbrel) a l'AMM chez l'enfant de plus de 6 ans [38]. Comme chez l'adulte, sa prescription est limitée aux formes sévères résistantes ou en cas de contre-indication à deux lignes de traitements systémiques. Sa prescription initiale est hospitalière. Un suivi longitudinal est nécessaire. D'autres biothérapies devraient obtenir l'AMM pour le psoriasis de l'enfant dans les mois ou années à venir.

### 3. Indications thérapeutiques

Il faut garder en mémoire qu'il s'agit d'une maladie chronique qui nécessitera peut-être des traitements à vie, avec le risque de toxicité cumulative pouvant retentir sur le développement de l'enfant. Encore plus que

## MISES AU POINT INTERACTIVES

chez l'adulte, le choix du traitement se fera en concertation avec les parents et l'enfant s'il est en âge de s'exprimer, de la sévérité et surtout du retentissement de l'atteinte, tout en prenant en compte les obligations réglementaires, peu de traitements ayant l'AMM chez l'enfant. Les prescriptions dépendent également en grande partie des habitudes et de l'expérience du prescripteur. Il semble de ce fait important d'identifier les professionnels potentiellement impliqués dans la prise en charge des enfants atteints de psoriasis (médecins généralistes, pédiatres et dermatologues).

### Grandir avec un psoriasis

Une grande part de la prise en charge du psoriasis est destinée à expliquer la maladie à l'enfant et à ses parents, ainsi que les objectifs, les moyens et les limites des traitements. Le retentissement sur la vie scolaire concerne l'enfant mais également les autres élèves et les enseignants (difficultés à l'écriture en cas de localisation aux mains, difficultés pour pratiquer une activité sportive en cas d'atteinte des pieds par exemple, stigmatisation, moqueries...).

Afin d'aider les enfants atteints de psoriasis à grandir et vivre sereinement avec le psoriasis, l'association France Psoriasis a développé des outils qui, pour la première fois, sont à destination des enfants, mais également des parents, instituteurs ou professeurs pour mieux les accompagner. Un jeu ludo-éducatif (*serious game*) *Théo et les Psorianauts*, à destination des 6-11 ans, est disponible gratuitement depuis septembre 2014 sur le site Internet de l'association [www.francepsoriasis.org](http://www.francepsoriasis.org). On y trouve, entre autres, des explications sur la maladie, les gestes du quotidien, les idées reçues, la gestion du psoriasis dans sa relation avec l'autre.

### Conclusion

Les avancées de ces dernières années dans la prise en charge du psoriasis de l'adulte ont permis un regain d'intérêt pour le psoriasis de l'enfant, dermatose inflammatoire qui s'avère relativement fréquente chez l'enfant. Les travaux ultérieurs et un suivi longitudinal devraient permettre une meilleure connaissance de l'épidémiologie, des facteurs de risques, de l'histoire naturelle des différentes formes de psoriasis chez l'enfant, mais également de l'efficacité et de la tolérance à long terme des traitements, en particulier des biothérapies.

### Bibliographie

- MATUSIEWICZ D *et al.* Childhood psoriasis--an analysis of German health insurance data. *Pediatr Dermatol*, 2014;31:8-13.
- AUGUSTIN M *et al.* Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*, 2010;162: p. 633-636.
- DE JAGER ME *et al.* Epidemiology and prescribed treatments in childhood psoriasis: a survey among medical professionals. *J Dermatolog Treat*, 2009;20:254-258.
- GELFAND JM *et al.* Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol*, 2005;141:1537-1541.
- RAYCHAUDHURI SP, GROSS J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. *Pediatr Dermatol*, 2000;17:174-178.
- TOLLEFSON MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am*, 2014;61:261-277.
- ICEN M *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:394-401.
- HENSELER T, CHRISTOPHERS E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1985;13:450-456.
- SMITH AE *et al.* Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology*, 1993;186:181-186.
- MERCY K *et al.* Clinical manifestations of pediatric psoriasis: results of a multicenter study in the United States. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:424-428.
- VINCENT F *et al.* A therapeutic trial of the use of penicillin V or erythromycin with or without rifampin in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:458-461.
- OWEN CM *et al.* Antistreptococcal interventions for guttate and chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000;CD001976.
- THORLEIFSDOTTIR RH *et al.* Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol*, 2012;188:5160-5165.
- BOCCARDI D *et al.* Overweight and childhood psoriasis. *Br J Dermatol*, 2009;161:484-486.
- AUGUSTIN M *et al.* Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*, 2010;90:147-151.
- ZHU KJ *et al.* Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol*, 2012;39:181-183.
- JENSEN P *et al.* Cardiovascular risk factors in children and adolescents with psoriasis: a case-control study. *Acta Derm Venereol*, 2014;94:76-78.
- PALLER AS *et al.* Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*, 2013;149:166-176.
- TORRES T *et al.* Cardiovascular comorbidities in childhood psoriasis. *Eur J Dermatol*, 2014;24:229-235.
- KOEBNICK C *et al.* The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr*, 2011;159: 577-583.
- WEISS R *et al.* Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, 2004;350:2362-2374.
- GOLDMINZ AM *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in children with psoriatic disease. *Pediatr Dermatol*, 2013;30:700-705.
- BOEHNCKE WH *et al.* The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*, 2011;20:303-307.
- DEBBANEH M *et al.* Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss interventions. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:133-140.
- DEL GIGLIO M *et al.* Weight reduction alone may not be sufficient to maintain disease remission in obese patients with psoriasis: a randomized, investigator-blinded study. *Dermatology*, 2012;224:31-37.
- MAHE E *et al.* Childhood-onset psoriasis: association with future cardiovascular and metabolic comorbidities. *Br J Dermatol*, 2013;169:889-895.
- DE JAGER ME *et al.* No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010;24:1333-1339.
- DE JAGER ME *et al.* Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:1013-1030.

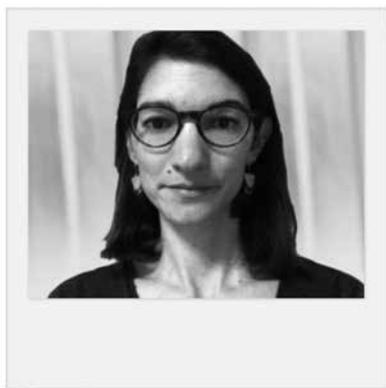
29. KIMBALL AB *et al.* Clobetasol propionate emulsion formulation foam 0.05%: review of phase II open-label and phase III randomized controlled trials in steroid-responsive dermatoses in adults and adolescents. *J Am Acad Dermatol*, 2008;59:448-454, 454 e1.
30. ORANJE AP *et al.* Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 1997;36:203-208.
31. VAN GEEL MJ *et al.* Calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment in mild-to-moderate paediatric psoriasis: long-term daily clinical practice data in a prospective cohort. *Br J Dermatol*, 2014;171:363-369.
32. BRUNE A *et al.* Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:76-80.
33. STEELE JA, CHOI C, KWONG PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol*, 2005;53:713-716.
34. ROSINSKA D *et al.* Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol*, 1988;5:266-272.
35. KAUR I *et al.* Systemic methotrexate treatment in childhood psoriasis: further experience in 24 children from India. *Pediatr Dermatol*, 2008;25:184-188.
36. COLLIN B *et al.* Methotrexate treatment in 13 children with severe plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2009;34:295-298.
37. MAHE E *et al.* Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol*, 2001;137:1532-1533.
38. PALLER AS *et al.* Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2008;358:241-251.

---

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

## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Hémangiomes infantiles : bêtabloquants, *so what?*



→ O. BOCCARA

Service de Dermatologie,  
Hôpital Necker, PARIS.

L'hémangiome infantile (HI) est une tumeur vasculaire fréquente, touchant 5 à 10 % des enfants après la naissance et correspondant à une prolifération bénigne de cellules endothéliales. Il peut être superficiel (ou tubéreux), sous-cutané ou mixte. Il est caractérisé par une phase de croissance post-natale pendant quelques mois et après une phase de plateau; il régresse spontanément, ne nécessitant pas de traitement particulier dans la majorité des cas. Cependant, en fonction de son volume et/ou de sa topographie, l'HI peut entraîner des complications justifiant une prise en charge thérapeutique spécifique.

Depuis la découverte de l'efficacité du propranolol en 2007, publiée en 2008 [1], une formulation pédiatrique, qui n'existait pas jusqu'ici, a été développée par le laboratoire Pierre Fabre Dermatologie.

Quatre essais thérapeutiques ont été réalisés, le principal étant l'essai multicentrique international de phase II/III en double aveugle contre placebo qui a permis de prouver l'efficacité du traitement, de déterminer sa posologie et sa durée de traitement. Parallèlement, le traitement a été administré aux enfants le nécessitant dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), et cela durant presque 4 ans. L'ensemble des données de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance a permis d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis avril 2014.

## Indications, efficacité du propranolol

### 1. Indications

Les HI nécessitant un traitement sont ceux qui, du fait de leur topographie et/ou de leur volume :

- peuvent menacer le pronostic vital : hémangiome en barbe (**fig. 1**) avec risque d'atteinte laryngée, hémangiomes infantiles multiples avec atteinte hépatique massive et/ou symptomatique (insuffisance cardiaque, hypothyroïdie);
- peuvent entraîner un risque fonctionnel : région périorbitaire essentiellement (**fig. 2**);
- être douloureux en cas d'hémangiome ulcéré (**fig. 3**);
- ont un risque très élevé de séquelle mutilante avec retentissement esthétique majeur au long terme, notamment dans les localisations péri-orificielles (**fig. 4**).

Ces quatre indications sont donc désormais prévues par l'AMM.



**FIG. 1 :** HI en barbe. Risque d'atteinte ORL obstructive, d'hyperdébit cardiaque, atteinte labiale inférieure à haut risque d'ulcération.



**FIG. 2 :** HI palpébral. Risque d'amblyopie.



**FIG. 3 :** HI ulcéré.



**FIG. 4 :** Atteinte péri-orificielle. Risque de déformation définitive de l'oreille.

## 2. Efficacité

L'essai thérapeutique HEMANGIOL de phase II/III a été mené chez des enfants âgés de 5 semaines à 5 mois, c'est-à-dire quasi exclusivement en phase de croissance de l'HI. Les prescriptions dans le cadre de l'ATU, parfois plus tardives, ont permis de montrer que le propranolol restait efficace sur l'hémangiome même tardivement. Cependant, cette efficacité prolongée ne doit pas retarder l'introduction du traitement, en particulier dans certaines situations :

- dans les formes segmentaires du visage, intéressant en particulier le segment 3 (HI en barbe) où l'atteinte de la lèvre inférieure est quasi constante à risque très élevé d'ulcération douloureuse et mutilante, où l'atteinte sous-cutanée massive peut entraîner un hyperdébit cardiaque et où l'atteinte ORL est fréquemment associée, potentiellement obstructive ;
- dans les zones péri-orificielles, *a fortiori* s'il y a un retentissement fonctionnel, mais aussi si le but du traitement est de préserver une structure anatomique. Le traitement doit être instauré dans les premiers mois de vie (avant 5 mois dans l'AMM, au mieux en pratique avant 3 mois) quand les déformations induites par l'HI ne sont pas définitives.

La durée du traitement est de 6 mois minimum, selon les termes de l'AMM. Cependant, une récurrence de l'hémangiome au décours de l'arrêt du traitement n'est pas exceptionnelle et, dans l'essai thérapeutique HEMANGIOL, 11,6 % des enfants ont été retraités. D'autres équipes ont fait les mêmes constatations (Dr Ilona Frieden, ISSVA, Melbourne 2014), observant que les sous-groupes d'HI segmentaires et/ou sous-cutanés étaient les plus susceptibles de récurrences, conduisant le plus souvent à prolonger le traitement au-delà de 6 mois. La recoloration de l'hémangiome est classique, mais ne justifie pas à elle seule une reprise du propranolol systémique.

### Tolérance du propranolol

Les données de tolérance proviennent des essais thérapeutiques et des données de pharmacovigilance recueillies dans le cadre de l'ATU.

Les effets secondaires redoutés sont le bronchospasme, le retentissement cardiovasculaire et l'hypoglycémie. Le bronchospasme survient plus fréquemment que dans le groupe placebo et est dose-dépendant. Le propranolol est donc contre-indiqué chez les nourrissons ayant déjà présenté deux épisodes de bronchiolite.

Sur plus de 1500 bébés, 4 cas de bradycardie dont 2 symptomatiques, mais sans relation avec le propranolol ont été observés ; ainsi, si l'examen cardiovasculaire de l'enfant est normal et qu'il n'a pas d'antécédent personnel ou familial pouvant faire suspecter une contre-indication au propranolol, aucun examen complémentaire cardiaque n'est préconisé avant l'introduction du propranolol. Celle-ci doit cependant être réalisée en milieu hospitalier pédiatrique, avec une surveillance cardiovasculaire clinique de 2 heures suivant l'introduction du traitement. Les cas exceptionnels d'hypoglycémie sévère sont survenus dans un contexte de jeûne. Par conséquent, les glycémies capillaires systématiques ne sont pas recommandées, mais le traitement doit être administré en même temps qu'un repas. Aucun élément ne laisse suspecter un éventuel retentissement sur la croissance et/ou le développement psychomoteur, avec cependant encore un recul limité. Les effets secondaires mineurs sont les troubles du sommeil, la diarrhée et le reflux.

### Alternatives au propranolol systémique

Les traitements médicamenteux utilisés classiquement avant la découverte du propranolol, essentiellement la cortico-

thérapie générale, mais aussi de la vincristine, sont abandonnés dans le traitement des HI compliqués compte tenu de leur efficacité inférieure à celle du propranolol et de leurs effets secondaires. Il n'existe pas encore de forme topique approuvée, mais le propranolol topique pourrait avoir sa place pour le traitement de petits HI peu épais. Le laser à colorant pulsé garde une petite place dans certaines formes ulcérées planes et dans les séquelles télangiectasiques à distance. Le recours à la chirurgie est bien moins fréquent qu'auparavant ; celle-ci garde sa place essentiellement dans la correction des séquelles à distance.

### Conclusion

Le propranolol constitue une révolution thérapeutique dans la prise en charge des hémangiomes infantiles compliqués. Le succès thérapeutique repose néanmoins sur la précocité du traitement ; si celui-ci est trop court, la récurrence est fréquente. Néanmoins, le traitement reste efficace s'il doit être repris. La tolérance est globalement très satisfaisante. Les précautions d'emploi concernent essentiellement la survenue d'une bronchiolite qui doit faire impérativement interrompre le traitement et consulter un pédiatre, et la prévention de l'hypoglycémie.

### Bibliographie

1. LÉAUTÉ-LABRÈZE C *et al.* Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008 ; 358 : 2649-2651.
2. LÉAUTÉ-LABRÈZE C *et al.* Oral propranolol in infantile hemangioma : a placebo-controlled trial. *Soumis.*

L'auteur a déclaré avoir été investigatrice dans l'essai thérapeutique HEMANGIOL ; être consultante occasionnelle et effectuer des séances de FMC rémunérées pour Pierre Fabre Dermatologie.



## MISES AU POINT INTERACTIVES

# Microbiome cutané et dermatite atopique : un second génome ?



→ O. DEREURE

Département de Dermatologie,  
CHRU MONTPELLIER.

La physiopathologie de la dermatite atopique, affection fréquente qui peut toucher jusqu'à 25 % des enfants et 7 % des adultes dans les pays industrialisés, reste un puzzle complexe même si sa compréhension progresse très rapidement depuis plusieurs années. Elle fait intervenir à l'évidence des facteurs intrinsèques et extrinsèques, notamment des allergènes de l'environnement qui interagissent avec un terrain particulier de nature génétique lequel perturbe tant la barrière cutanée (résultats de mutations de la filaggrine notamment) que la réponse immunitaire avec un déséquilibre de l'immunité adaptative au profit des lymphocytes TH2, une hyperproduction d'IgE et la production de certaines cytokines telles IL4, IL5 et TSLP.

Diverses théories ont fleuri au fil du temps pour expliquer ce déséquilibre en dehors du terrain génétique, en particulier "hygiéniste" avec diminution

des stimuli infectieux habituels en raison d'un environnement hypersécurisé dans les pays les plus avancés sur le plan socioéconomique. La distinction DA intrinsèque vs extrinsèque en fonction de l'importance relative des facteurs intrinsèques (génétiques) et extrinsèques (influence de l'environnement) reste en partie d'actualité, même s'il faut probablement se garder d'une modalisation simpliste voire manichéenne qui n'a pas grand sens en pratique.

Dans ce schéma général qui se précise peu à peu, est venu se glisser récemment un troisième partenaire, intermédiaire (à tous les sens du terme) entre l'intrinsèque et l'extrinsèque, le **microbiome cutané** mais aussi l'immunité cutanée innée, couple dont on commence à peine à entrevoir le rôle majeur dans les poussées de la maladie, mais peut-être aussi dans sa physiopathologie globale.

## Le microbiome cutané

Le terme de microbiome ou microbiote désigne l'ensemble des micro-organismes présents dans un tissu, qu'ils soient commensaux et symbiotiques (le plus souvent), pathogènes facultatifs ou obligatoires : bactéries (bactériome) virus (virome) parasites et espèces fongiques (mycome). Les deux principaux microbiomes concernent le tube digestif et le revêtement cutané, et dépassent très largement l'hôte en masse génomique totale d'où le terme de "second génome". Le microbiome, notamment commensal, est en équilibre avec l'immunité innée qui constitue une première ligne de défense **rapide** mais **peu spécifique** contre les agents pathogènes par reconnaissance

de "profils" dangereux communs à diverses classes d'agents, liée essentiellement aux macrophages et aux kératinocytes. L'immunité adaptative assure, quant à elle, une défense **plus lente** mais **plus efficace** car **plus spécifique** contre les agents pathogènes, liée aux lymphocytes T et B, et fait preuve de mémoire contrairement à l'immunité innée. Les interactions entre ces trois éléments sont complexes et en cours de décryptage.

En ce qui concerne le bactériome, les techniques microbiologiques, historiquement basées sur les cultures, ont beaucoup évolué et reposent désormais sur la biologie moléculaire basée sur l'amplification de l'ADN codant pour l'ARN de la sous-unité 16S des ribosomes bactériens. Appliquées à la peau, ces techniques ont permis de mettre en évidence une grande diversité de germes, avec des répartitions différentes selon les zones (sèches vs humides vs sébacées) mais assez similaires selon les individus sur une même zone. Divers facteurs externes et internes influencent cette bactériosphère cutanée. Par ailleurs, le bactériome n'est pas seulement présent dans les follicules pileux et à la surface de l'épiderme mais aussi plus en profondeur dans le derme et l'hypoderme, mettant fin à l'illusion de la "préservation" de ces zones.

Les virus sont également représentés, mais leur analyse est plus délicate car il n'y a pas de culture simple possible ni de séquence consensus analogue de l'ARNr bactérien. Force est de se tourner vers les techniques plus lourdes mais très puissantes de la métagénomique fonctionnelle utilisant le séquençage à haut débit et des méthodes de soustraction.

## MISES AU POINT INTERACTIVES

Le virome cutané semble également très diversifié (HPV, polyomavirus notamment MCPyV, bactériophages...), mais sa connaissance ainsi que la compréhension de son rôle éventuel restent très préliminaires.

L'immunité naturelle est constituée de toute une série de barrières : physique, biologique (microbiome lui-même) et chimique (peptides antimicrobiens naturels tels  $\beta$ -défensines, cathélicidines, pro-dermcidine, etc.), et est mise en activité par la reconnaissance de certains motifs moléculaires communs à une famille pathogène par des récepteurs spécialisés intracellulaires (NLR), ou membranaires (TLR). Les éléments symbiotiques ou commensaux du microbiome cutané échappent à cette réponse innée, mais peuvent contribuer à son efficacité en la maintenant active par une stimulation permanente.

### Dermatite atopique et microbiome cutané

Les raisons qui peuvent pousser à s'intéresser au microbiome cutané dans la DA sont en fait multiples : anomalies de la barrière cutanée, quasi constantes dans la DA et qui autorisent une pénétration transépidermique plus facile des microorganismes ; fréquence particulière des surinfections bactériennes et virales ; prévalence importante "classique" de *S. aureus* sur la peau des atopiques ; progrès majeurs des techniques microbiologiques ; meilleure compréhension de l'importance de l'immunité innée cutanée et des relations microbiome/immunité innée/immunité adaptative modulant l'inflammation cutanée.

L'analyse des relations avec le microbiome cutané, notamment le bactériome, passe d'abord par une phase descriptive qui a utilisé les techniques de culture puis, plus récemment, moléculaires. Cette analyse a montré que, sur un plan statique, il existe une colonisation

chronique de la peau des atopiques par *S. aureus* présent chez 90 % des patients sur peau lésionnelle et non lésionnelle, avec récemment une augmentation du pourcentage des SARM.

Sur un plan dynamique, on observe une réduction importante de la diversité bactérienne au cours des poussées, surtout sur les zones "bastions" avec augmentation parallèle du pourcentage de *S. aureus* et *S. epidermidis* et une diminution des autres espèces (*Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*...). Cette augmentation parallèle des deux espèces de staphylocoques peut être liée soit à un mécanisme compensatoire pour contrôler la prolifération des *S. aureus*, soit à une vraie coprofilération pathologique.

Une rediversification bactérienne est ensuite observée sous traitement local, avec restauration des espèces présentes à l'état de base. Il est très intéressant de constater que cette réduction de diversité précède l'apparition des poussées cliniques, et que la réapparition de la diversité précède leur disparition. Par ailleurs, on observe une surreprésentation d'espèces rares (*Rothia*) quel que soit l'état cutané. Même si une peau saine est manifestement caractérisée par une diversité bactérienne normale, il est impossible de dire actuellement si cette réduction de diversité est cause ou conséquence des poussées et donc de décider quel est le phénomène initial. Il est en revanche possible que, quel que soit ce dernier, un véritable cercle vicieux impliquant la réduction de la diversité bactérienne cutanée se mette en place.

Un concept intéressant a été élaboré récemment dans la DA, celui du biofilm bactérien. Ce biofilm est un agglomérat de bactéries associé à un feutrage de polysaccharides sous forme de microbilles  $\pm$  coalescentes ; on retrouve apparemment un tel biofilm constitué de *S. aureus* dans les infundibulum des

glandes eccrines dans la DA, réalisant une véritable occlusion sudorale qui pourrait être à l'origine du classique prurit thermo-induit. Cette véritable miliaire eccrine infraclinique pourrait également être responsable d'une insensibilité relative aux ATB systémiques et d'une activation locale de l'immunité innée via les TLR2, avec production de cytokines pro-inflammatoires, notamment de TNF $\alpha$  et de médiateurs pruritogènes.

Le microbiome non bactérien a été peu étudié dans la DA, et aucun lien conceptuel n'a vraiment été établi avec la maladie et ses poussées. Toutefois, il est classiquement observé une probable prédominance de certaines espèces de *Malassezia* (*M. globosa*, *M. sympodialis*...) dans les lésions inflammatoires chroniques de l'extrémité cervico-céphalique (*head and neck dermatitis*), une surreprésentation d'autres espèces mycosiques (levures) et une densité plus importante de *Demodex* sur la peau inflammatoire et d'allure normale des atopiques sans qu'on puisse vraiment préciser l'existence de liens avec les poussées. En ce qui concerne le virome, aucune étude spécifique n'a été menée, et tout reste à découvrir.

Le partenaire du microbiome cutané, l'immunité innée, ne fonctionne pas normalement dans la DA. Mais, là encore, il est difficile de dire s'il s'agit de causes ou de conséquences des modifications du bactériome, et un cercle vicieux auto-aggravé est là aussi parfaitement envisageable. Globalement, l'immunité innée est moins efficace ou d'efficacité "déviée" dans la DA par divers mécanismes : inefficacité de la barrière cutanée physique par altération de la couche cornée (mutations de la filaggrine, des protéines de type SPR de l'enveloppe cornée), altérations fonctionnelles ou mutation inactivatrice du TLR2 à l'origine d'une sensibilité particulière aux bactéries (prolifération anormale de *S. aureus* +++), altérations des NLR, anomalies des peptides antimicrobiens

(réduction des cathélicidines, défensines, dermcidine, etc. peut être liée à la production de cytokines TH-2 dépendantes, ou encore activation excessive à l'état de base mais induction moins efficace en cas d'agression). Par ailleurs, les anomalies des peptides antimicrobiens pourraient participer à l'altération de la barrière physique.

### **Implications thérapeutiques potentielles**

La restauration d'équilibre et d'une diversité du microbiome cutané semble donc primordiale, mais les moyens d'y parvenir ne sont pas évidents : antibio-

thérapie séquentielle systémique ou topique, lutte contre les biofilms, bains ou gel de Dakin dilué, exploitation des propriétés antibactériennes des UV, etc. Dans tous les cas, une réduction de la charge bactérienne est en effet obtenue ; mais la recolonisation est rapide, et l'influence sur le cours de la maladie n'est pas évidente.

De nouveaux concepts se sont alors fait jour pour tenter d'agir sur les anomalies du microbiome cutané et de l'immunité innée dans la DA : restaurer l'activité probablement déficitaire des TLR par l'emploi d'agonistes locaux, utilisation d'anticorps anti-IL23 dans les formes "intrinsèques" (essai en cours), appli-

cations topiques de peptides antimicrobiens de synthèse (céragénines), inhibiteurs des toxines de *S. aureus*, emploi de textiles antibactériens... L'exploration du rôle des virus (bactériophages notamment) sera peut-être une piste prometteuse et probablement non restreinte à la DA. Ces innovations sont d'autant plus nécessaires que le niveau de preuve de l'impact des traitements antibactériens actuels sur le cours de la DA est jugé "moyen" selon la célèbre base de données Cochrane... Peut (et doit...) mieux faire!

---

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

## QUESTIONS FLASH

### Les exanthèmes que l'on sait reconnaître

T. HUBICHE

Unité de Dermatologie-Infectiologie, CHI Fréjus, SAINT RAPHAËL.

Les exanthèmes de l'enfant sont un motif fréquent de consultations dermatologiques en urgence. Les étiologies des exanthèmes de l'enfant sont nombreuses. La démarche diagnostique prend en compte le contexte épidémiologique et l'ensemble des signes cliniques. La sémiologie des exanthèmes fébriles est souvent non spécifique, et affirmer un diagnostic sur la base de l'examen dermatologique est difficile. Néanmoins, certains "petits" signes dermatologiques permettent d'orienter ou d'affirmer un diagnostic. Nous vous citons ici quelques exemples de ces signes dermatologiques.

Les exanthèmes maculopapuleux sont les exanthèmes les plus fréquents. Les étiologies sont infectieuses, médicamenteuses, plus rarement auto-immunes sans oublier la maladie de Kawasaki. Outre les critères diagnostiques connus de tous, il est intéressant de savoir reconnaître l'hyperhémie conjonctivale sans atteinte périlimbique, contrairement aux conjonctivites virales [1]. La réactivation du BCG est un signe inconstant mais spécifique de la maladie de Kawasaki [2].

La rougeole survient classiquement dans un contexte épidémique. Néanmoins, le diagnostic différentiel avec les autres causes d'exanthème morbilliforme est parfois délicat. La présence d'un catarrhe ocululo-nasal est un bon signe d'orientation. Le signe de Köplick est également assez spécifique de la rougeole [3].

Les toxidermies sont une cause non exceptionnelle d'exanthème chez l'enfant. Leurs caractéristiques ne diffèrent pas de l'adulte [4].

Un exanthème fébrile avec œdème de la face doit faire suspecter un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. L'atteinte des muqueuses, présente dans les toxidermies bulleuses, permet de différencier les nécrolyses épidermiques toxiques et syndrome de Stevens-Johnson des épidermolyses aiguës staphylococquiques.

Les exanthèmes vésiculeux fébriles sont un autre motif fréquent de consultation en urgence. L'étiologie la plus fréquente est la varicelle. Cependant, nous avons observé ces dernières années un nombre important de syndromes pieds-mains-bouche atypiques en raison de leurs caractères profus. Dans notre expérience, contrairement à la varicelle, les syndromes pieds-mains-bouche n'ont pas de lésions au niveau du cuir chevelu [5].

Ces petits signes cliniques ne sont qu'une petite partie des signes dermatologiques qui permettent au chevet du patient d'orienter et souvent d'améliorer la prise en charge de ces patients. Les autres exemples sont nombreux : la description récente de signes dermatologiques particuliers dans les primo-infections à parvovirus, les caractéristiques cliniques des exanthèmes paraviraux...

#### Bibliographie

1. BURNS JC, GLODÉ MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*, 2004;364:533-544.
2. PLANTIN P *et al.* Réactivation du BCG : un signe rare mais spécifique de la maladie de Kawasaki. *Presse Méd*, 1998;27:716.
3. BATTEGAY R *et al.* Dermatological signs and symptoms of measles: a prospective case series and comparison with literature. *Dermatology*, 2012;224:1-4.
4. SEGAL AR *et al.* Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics*, 2007;120:e1082-e1096.
5. HUBICHE T *et al.* Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*, 2014; 33 : e92-e98.

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

### Dermatoses bénignes transitoires du nouveau-né

S. BARBAROT

Service de Dermatologie, CHU de NANTES.

De nombreuses dermatoses néonatales de physiopathologie mal comprise guérissent spontanément au cours du 1<sup>er</sup> mois de vie. Leur polymorphisme clinique doit être connu, car ces manifestations transitoires sont bénignes : elles ne doivent donc ni inquiéter ni conduire à des traitements inutiles. Toutefois, il est prudent d'évoquer systématiquement certains diagnostics différentiels potentiellement graves, en particulier une infection bactérienne ou mycosique devant une éruption pustuleuse néonatale.

#### Érythème toxique (ET) du nouveau-né

Il s'agit de la dermatose néonatale transitoire la plus fréquente (plus de 50 % des nouveau-nés sont atteints). L'ET est d'évolution constamment bénigne, et touche plus souvent les nouveau-nés matures. Cliniquement, on observe de nombreuses maculopapules érythémateuses de taille variable, le plus souvent de 1 à 3 cm, de localisation diffuse, respectant le cuir chevelu, les paumes et les plantes, et survenant entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> jours de vie (**fig. 1**). Les formes congénitales ou tardives (après J10) ne sont cependant pas exceptionnelles. Des pustules peuvent apparaître rapidement, le plus souvent au centre des macules, parfois volumineuses. Cette éruption est fugace, régressant spontanément en quelques jours. Parfois, elle peut être récurrente jusqu'à 6 semaines de vie. Cette éruption ne justifie aucune exploration complémentaire et aucun traitement. Cependant, en fonction du

contexte, les formes pustuleuses étendues doivent parfois faire éliminer une dermatose infectieuse (*Candida albicans*, infections bactériennes, herpès).

### Pustulose mélanique transitoire

Cette entité est considérée comme une forme clinique d'ET, touchant 0,2 % à 4 % des nouveau-nés, le plus souvent de peau noire. Le cadre des "pustuloses transitoires stériles du nouveau-né" a été proposé par certains auteurs pour réunir les deux présentations cliniques. Cliniquement, il s'agit d'une éruption pustuleuse amicrobienne isolée, de début très précoce, souvent congénitale, localisée surtout au tronc et aux fesses, évoluant en quelques jours vers une pigmentation maculeuse persistant quelques semaines à mois, recouverte d'une squame facilement détachable.

### Miliaire cristalline (sudamina)

Il s'agit de vésicules de petite taille localisées surtout sur le front. Les lésions sont très superficielles, comme des gouttes de rosée sur peau saine, et disparaissent en 2 jours. On retrouve très souvent un contexte d'hypersudation (climat tropical, nouveau-né en incubateur). En cas de miliaires profuses, il faut rechercher une mucoviscidose chez le nouveau-né.

### Hyperplasie sébacée

L'hyperplasie sébacée néonatale est très fréquente (30 % à 50 % des nouveau-nés). Elle se manifeste par des papules blanches ou jaunes de petite taille (1 à 2 mm) du nez et de la lèvre supérieure (fig. 1). Il s'agit de volumineuses glandes sébacées plus ou moins profondes, développées aux dépens des follicules pilosébacés, probablement stimulées par les modifications hormonales périnatales. Les lésions disparaissent en



FIG. 1: Érythème toxique du nouveau-né.

quelques semaines. Aucun traitement n'est nécessaire. Ce tableau est parfois dénommé à tort "acné néonatale"; ce terme est à réserver aux cas très rares de véritable acné du nourrisson associant microkystes, comédons ouverts, papules et nodules inflammatoires.

### Grains de milium congénitaux

Il s'agit de kystes blancs de petite taille correspondant histologiquement à des kystes épidermiques superficiels contenant de la kératine dont la paroi est formée par un épithélium stratifié avec une couche granuleuse. Ils surviennent chez 40 % à 50 % des nouveau-nés, sans prédominance de sexe ou ethnique, et sont moins fréquents chez le prématuré. Ils sont le plus souvent situés sur le nez, le cuir chevelu, la partie supérieure du tronc et les mains. L'évolution tend vers une disparition spontanée dans les semaines à mois qui suivent la naissance. La persistance de grains de milium doit faire évoquer plusieurs génodermatoses (hypotrichose de Marie Unna, syndrome de Bazex-Dupré-Christol lié à l'X, syndrome de Basan) (fig. 2).



FIG. 2: Syndrome de Basan: grains de milium multiples du visage.

### Phénomène Harlequin

Il s'agit d'un érythème hémicorporel, à limite nette sur la ligne médiane et migrant. Il est déclive en décubitus latéral, alors que l'hémicorps supérieur est pâle. Il apparaît le plus souvent entre le 2<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> jours de vie, rarement à 3 semaines. Ce phénomène bénin est transitoire (30 secondes à 20 minutes), se répète plusieurs fois par jour sans facteur déclenchant et disparaît spontanément en quelques semaines. Sa fréquence est mal connue (estimée à plus de 10 % des nouveau-nés à terme). Ce phénomène est probablement dû à une immaturité de la commande centrale autonome du tonus vasculaire périphérique.

### Taches mongoloïdes

Il s'agit de macules de grande taille de coloration bleutée situées le plus souvent dans la région sacrée. Histologiquement, on retrouve une augmentation du nombre de mélanocytes dans le derme profond. L'évolution est favorable avant 4 à 5 ans. La fréquence des taches mongoloïdes varie beaucoup en fonction de l'origine ethnique: 75 % à 95 % chez les sujets noirs ou asiatiques et seulement 3 % chez les Finlandais [5]. On observe rarement des taches mongoloïdes de localisation atypique sur les membres inférieurs ou le tronc. Devant une grande tache mongoloïde ou de multiples taches, il faut garder en mémoire l'association possible à une gangliosidose de

## QUESTIONS FLASH

type 1 ou une mucopolysaccharidose de type 1 (maladie de Hurler) et rechercher des arguments cliniques qui justifieraient un test diagnostique sanguin.

### Pour en savoir plus

MIQUEL J, BARBAROT S. Dermatologie néonatale. EMC – Dermatologie, 2012;1-22 [Article 98-860-A-10].

## Acné du nourrisson

S. BARBAROT

Service de Dermatologie, CHU de NANTES.

L'acné sévère du nourrisson est une pathologie rare dont l'histoire naturelle est mal connue et dont les données évolutives, en particulier à long terme, sont très peu documentées dans la littérature.

Il s'agit d'une dermatose inflammatoire chronique cliniquement proche de l'acné juvénile. Elle se manifeste en effet par des lésions comédoniennes, inflammatoires et parfois kystiques du visage, en particulier des joues (**fig. 1**). Des signes cliniques de virilisation associés doivent faire évoquer différentes étiologies : tumeurs surrenaliennes, hyperplasie congénitale des surrénales, tumeurs gonadiques. En fait, l'association de l'acné infantile à une endocrinopathie est très rare, contrairement à l'acné pré-pubertaire.



FIG.1.

L'acné du nourrisson doit être distinguée de deux entités néonatales plus fréquentes, souvent modérées et transitoires : la pustulose céphalique néonatale (20 % des nouveau-nés) et l'hyperplasie sébacée néonatale (30 à 50 % des nouveau-nés). Ces deux affections, très différentes cliniquement, sont parfois appelées à tort "acnés néonatales".

>>> **La pustulose céphalique néonatale** est due à une colonisation de la peau par *Malassezia*. Elle apparaît généralement au cours de la 3<sup>e</sup> semaine de vie sous la forme d'une éruption pustuleuse monomorphe non comédonienne des convexités du visage, et disparaît spontanément en quelques semaines sans laisser de cicatrices (**fig. 2**).

>>> **L'hyperplasie sébacée** correspond à un phénomène de rétention sébacée, probablement stimulée par le passage transplacentaire des androgènes maternels. Elle se caractérise par une éruption à type de pseudo-grains de milium des joues, du nez et de la lèvre supérieure et disparaît spontanément en quelques semaines (**fig. 3**).



FIG.2.



FIG.3.

L'acné du nourrisson doit être également différenciée des lésions d'origine infectieuse (infections à mycobactérie, à pyogènes), des tumeurs bénignes de la face (pilomatricome, kyste dermoïde) et des autres dermatoses inflammatoires chroniques rares du visage (pyodermite froids, rosacée de l'enfant).

Du fait de sa rareté, l'acné du nourrisson est souvent diagnostiquée avec retard et pose des problèmes thérapeutiques. Les formes sévères peuvent en outre s'accompagner de cicatrices, le plus souvent atrophiques mais parfois affichantes.

Sur le plan thérapeutique, les traitements proposés restent classiques. Ils ne sont pas différents de ceux que l'on propose dans l'acné pubertaire, hormis le recours aux cyclines orales, contre-indiquées chez l'enfant de moins de 8 ans en raison du risque de coloration jaune des dents.

L'isotrétinoïne est un traitement d'exception des formes sévères nodulokystiques d'acné du nourrisson car il est souvent très efficace et bien toléré. La posologie utilisée est généralement comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/jour pour une durée de 4 à 6 mois. Une surveillance régulière des bilans lipidique et hépatique doit être assurée. Les manifestations squelettiques (en particulier retard de croissance par soudure prématurée des cartilages de conjugaison) sont exceptionnelles et en rapport avec de fortes doses prescrites au long cours. La difficulté concerne le mode d'administration du médicament qui se présente sous forme de gélules. Il est conseillé d'ouvrir les gélules dans le noir car la vitamine A est instable à la lumière, et d'administrer le médicament avec un peu de lait par exemple et en deux prises quotidiennes.

### Pour en savoir plus

HELLO M, PREY S, LÉAUTÉ-LABRÈZE C, BARBAROT S *et al.* Infantile acne: a retrospective study of 16 cases. *Pediatr Dermatol*, 2008;25:434-438.

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

## Mastocytoses chez l'enfant : de la biologie moléculaire à la pratique quotidienne

C. BULAI-LIVIDEANU<sup>1</sup>, S. BARETE<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de Dermatologie, Centre de compétence des mastocytoses de Midi-Pyrénées, CHU, TOULOUSE.

<sup>2</sup> Unité Fonctionnelle de dermatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière et Centre de référence des mastocytoses CEREMAST, Hôpital Necker/Tenon, PARIS.

Les mastocytoses chez l'enfant sont, comme chez l'adulte, un ensemble de pathologies liées à l'accumulation de mastocytes dans les tissus, la peau étant un tissu cible [1]. Comme chez l'adulte, il est possible de séparer les manifestations des mastocytoses en signes cliniques dus à l'infiltrat mastocytaire (**tableau I**) et en symptômes/signes cliniques dus à l'activation des mastocytes. Il existe un polymorphisme clinique chez l'enfant qui est lié à l'âge de début de la maladie. L'évolution se fait habituellement vers la



FIG. 1: Urticaire pigmentaire chez l'enfant : habituellement lésions de plus grande taille que chez l'adulte.



FIG. 2: Mastocytome cutané: souvent lésion unique, érythémateuse, parfois jaunâtre, survenant notamment chez l'enfant avant 3 ans.

régression complète dans 50 % des cas à l'adolescence, soit 10 à 15 ans après le début de la maladie [2].

Les symptômes/signes cliniques liés à l'activation mastocytaire sont similaires aux manifestations de l'adulte à l'exception des manifestations bulleuses absentes chez l'adulte. Ces manifestations rapportées chez l'enfant dans la littérature sont : prurit 83 %, signe de Darier 70 %, flushs (**fig. 3**) 65 %, éruption vésiculobulleuse (**fig. 4**) 53 %, troubles digestifs : 41 %, céphalées : 21 %, dou-



FIG. 3: Érythème diffus (flush) chez l'enfant : 65 % de cas.



FIG. 4: Poussée vésiculobulleuse des lésions d'urticaire pigmentaires chez l'enfant : 53 % de cas.

Phénotype clinique	Âge moyen de début	Fréquence	Évolution (le plus fréquent)
Urticaire pigmentaire ( <b>fig. 1</b> )	Dans les 2,5 mois dans 80 à 90 % des cas Après 10 ans dans 10 à 20 % de cas	75 %	Régression dans 54,2 % des cas/diminution dans 24,2 % des cas Tendance à la persistance à l'âge adulte
Mastocytome ( <b>fig. 2</b> )	Jusqu'à 3 ans	20 %	Régression dans 74 % des cas/diminution 18,5 % des cas
Mastocytose cutanée diffuse	Dès la naissance ou très précoce dans la première enfance	3 à 5 %	Régression moins fréquente que dans les cas d'urticaire pigmentaire et/ou mastocytome
Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)	Souvent après 10 ans	Très rare	Souvent persistance
Mastocytose systémique	Souvent à l'adolescence	Exceptionnelle	Mastocytose systémique indolente
Leucémie mastocytaire	Non décrite	Non décrite	Non décrite

TABLEAU I: Manifestations cutanées des mastocytoses chez l'enfant [2, 3].

# QUESTIONS FLASH

leurs osseuses 18 %, anaphylaxie dans 1,5 % des cas [2]. Les facteurs déclenchant de ces manifestations sont multiples et intriqués : facteurs physiques (traumatismes, changement de température), vaccinations, infections, fièvre, stress, anxiété, certains aliments et/ou médicaments [2]. Une prise en charge globale de tous ces facteurs est conseillée avec une information ciblée au cas par cas sans liste exhaustive contraignante de produits remis, que ce soient les médicaments ou les aliments [4]. Comme chez l'adulte, il n'y a pas de contre-indication

à l'anesthésie locale mais des précautions pour l'anesthésie générale [5].

Contrairement à l'adulte, il n'est pas recommandé de faire le bilan à la recherche d'une atteinte systémique devant une mastocytose cutanée chez l'enfant. Ce bilan est recommandé uniquement dans les cas où les lésions cutanées persistent après l'adolescence, s'aggravent progressivement, avec apparition d'une hépatosplénomégalie ou lorsque le taux de tryptase sérique persiste ou progresse à des valeurs supérieures à 20 µg/L

ou à l'âge adulte [3]. Le seul bilan à réaliser chez l'enfant, notamment avec une forme cutanée diffuse de mastocytose, est le dosage de la tryptase sérique.

La recherche des mutations du récepteur KIT (**fig. 5**) (récepteur tyrosine kinase du mastocyte impliqué dans la physiopathologie) sur biopsie cutanée en peau atteinte n'est pas recommandée dans la pratique courante. Cependant, lors de sa réalisation – dans des études – il a été mis en évidence un polymorphisme plus important des mutations de KIT chez l'enfant que chez l'adulte avec 42 % de mutation en D816V et 44 % d'autres mutations de KIT [6].

Le traitement des mastocytoses chez l'enfant est le plus souvent symptomatique (**tableau II**). Le traitement cytoréducteur est exceptionnel chez l'enfant, et il fait appel dans ces cas rares à l'imatinib, pour ceux atteints n'ayant pas la mutation D816V [7].

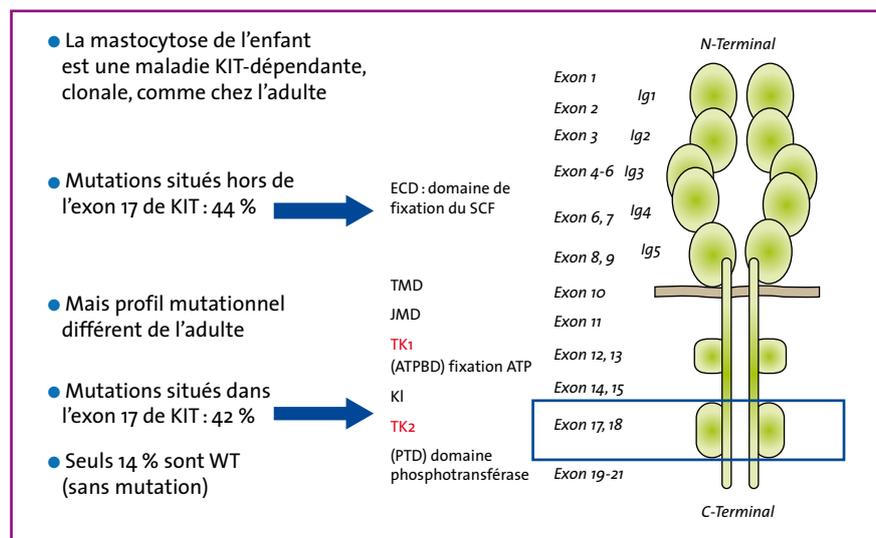


Fig. 5 : Schéma des mutations de KIT chez l'enfant, adapté selon Bodemer C. et al. [6].

## Bibliographie

- TORRELO A, ALVAREZ-TWOSE I, ESCRIBANO L. Childhood mastocytosis. *Cur Op Ped*, 2012;24:480-484.
- FRIERI M, QUERSHI M. Pediatric Mastocytosis: A Review of the Literature. *Ped Allerg Immunol Pulm*, 2013;26:175-180.
- FRIED AJ, AKIN C. Primary Mast Cell Disorders in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013;13:693-701.
- Livret "100 questions – 100 réponses" sur la mastocytose destiné aux patients atteints de mastocytose et aux familles. <http://hopital-necker.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/14/files/2013/11/livret-sur-la-mastocytose.pdf>
- KLEIN N J, MISSELDINE S. Anesthetic considerations in pediatric mastocytosis: a review. *J Anesth*, 2013;27:588-598.
- BODEMER C, HERMINE O, PALMÉRINI F et al. Pediatric Mastocytosis Is a Clonal Disease Associated with D816V and Other Activating c-KIT Mutations. *J Invest Dermatol*, 2010;130:804-815.
- BARETE S. Les mastocytoses. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:608-714; Doi: 10.1016/j.annder.2014.08.002.

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

Propositions thérapeutiques		
Symptômes	Première intention grade 1-2	Première intention grade 3 et/ou seconde intention
Prurit	Anti-H1 non sédatif	Association anti-H1 et anti-H2
Flush	Anti-H1 non sédatif	Association anti-H1 et anti-H2 Antileucotriènes
Bulles	Anti-H1 non sédatif Traitement local avec dermocorticoïdes	Association anti-H1 et anti-H2 Corticothérapie générale courte (formes bulleuses) Cromoglycate disodique en ampoules
Mastocytome symptomatique ou augmentation de taille	Traitement local par dermocorticoïdes	Chirurgie d'exérèse

TABLEAU II : Traitements disponibles pour les manifestations cutanées des patients pédiatriques avec mastocytose [7].

## Quand explorer une hypopigmentation chez l'enfant ?

P. VABRES  
DIJON.

Les explorations à réaliser devant une hypopigmentation sont peu nombreuses et d'indications assez restreintes : biopsie cutanée, explorations biologiques sanguines, imagerie.

### Indications diagnostiques

La plupart du temps, le diagnostic des hypopigmentations de l'enfant est purement clinique. Quelques situations peuvent néanmoins justifier des examens complémentaires.

#### 1. Hypopigmentation localisée

Certaines dermatoses inflammatoires peuvent se manifester essentiellement par une hypochromie de dilution qui s'explique par l'accélération du renouvellement épidermique. Les dartses achromiantes sont souvent un équivalent mineur d'**eczéma atopique** dont d'autres signes mineurs peuvent être présents. Aucune exploration n'est nécessaire, sauf si ces lésions hypochromiques ne sont pas localisées dans les zones habituellement impliquées dans la DA. De même, le **psoriasis** peut avoir une présentation exclusivement achromiante (spontanée ou après corticothérapie locale), et la présence de lésions typiques cutanées ou unguéales permet de faire le diagnostic. Même s'il est peut-être plus fréquemment associé chez l'enfant aux maladies inflammatoires du tube digestif, il n'y a aucune indication à d'autres explorations en dehors de signes d'appel.

Une **biopsie** peut néanmoins être indiquée en cas de suspicion de **mycosis**

**fungoïde** achromiant bien que ce soit une situation exceptionnelle chez l'enfant. Il s'agit d'une hypopigmentation en macules arrondies, coalescentes (parapsoriasis en petites plaques). La biopsie est cependant peu spécifique à ce stade, une surveillance demeurant finalement nécessaire lorsque le diagnostic ne peut pas être affirmé. L'autre indication de la biopsie est la suspicion de **lèpre** devant une hypochromie avec hypoesthésie chez un enfant originaire d'une zone d'endémie. L'examen extracutané recherche une hypertrophie des troncs nerveux et une hypoesthésie thermo-algique. Les autres examens à réaliser sont le prélèvement de mucosités nasales ou le frottis, ou d'une scarification cutanée du lobe de l'oreille. Il s'agit souvent de lèpres paucibacillaires ou monolésionnelles. Il n'y a finalement guère d'autre indication à biopsier une hypochromie. Théoriquement, la biopsie permettrait également de différencier un **nævus achromique** d'un vitiligo segmentaire lorsque le caractère congénital ou non ne peut pas être précisé à l'interrogatoire, mais en pratique ce geste est trop invasif dans ce contexte.

#### 2. Hypopigmentation généralisée

Si le diagnostic d'**albinisme** est à nouveau purement clinique, la caractérisation du type génétique, importante pour le conseil génétique, rend nécessaire une étude de l'ADN à la recherche de mutations dans l'un des gènes de l'albinisme (TYR, OCA2, etc.). La rentabilité des nouvelles techniques de séquençage à haut débit (NGS) fait qu'il s'agit maintenant d'examens de première intention pour cela.

### Recherche d'affections associées

#### 1. Hypopigmentation s'intégrant dans une affection génétique

Cette éventualité est essentiellement représentée par trois situations :

>>> Suspicion de **sclérose tubéreuse de Bourneville** devant des taches hypochromiques lancéolées, en feuilles de sorbier. Le reste de l'examen clinique détermine les éventuelles explorations à pratiquer. Les rhabdomyomes cardiaques ne sont présents que dans les premiers mois de vie, et l'échocardiographie n'est donc utile que chez le nourrisson. Les taches hypochromiques ou la canitie localisée sont souvent isolées initialement, les autres signes cutanés (angiofibromes faciaux et fibrokératomes unguéaux) n'apparaissant que plus tard. En l'absence de signe d'appel, les explorations à la recherche des signes viscéraux demeurent souvent négatives. Les angiomyolipomes rénaux n'apparaissent que plus tardivement, et l'échographie rénale systématique a donc peu d'intérêt chez l'enfant. L'IRM cérébrale est certainement plus rentable mais nécessite une anesthésie chez le jeune enfant ; son indication mérite donc d'être soigneusement pesée. Si les arguments cliniques sont suffisants, le recours à la recherche de mutations des gènes TSC1 ou TSC2 peut être indiqué, mais cela est à évaluer au cas par cas.

>>> **Hypomélanose d'Ito**. Ce terme est utilisé faute de mieux, il ne désigne pas une entité univoque et tend à être remplacé par celui de "mosaïque pigmentaire". Celle-ci se définit comme la présence de bandes achromiques suivant les lignes de Blaschko, associées à des manifestations diverses : principalement troubles neurosensoriels, épilepsie, malformations, asymétrie corporelle. Elle traduit la présence d'un mosaïcisme génétique sous-jacent, est très variable et difficile à mettre en évidence. On peut parfois retrouver une anomalie chromosomique au caryotype sur fibroblastes cutanés en culture, mais c'est rare et sans conséquence pratique directe (sauf éventuellement pour le conseil génétique). Il n'y a donc pas d'intérêt à réaliser une biopsie cutanée en dehors d'un protocole de recherche.

## QUESTIONS FLASH

>>> **Pièbaldisme et syndrome de Waardenburg.** Si, dans le pièbaldisme, la mèche blanche ou l'hypochromie médiane est isolée et ne justifie pas d'exploration particulière; dans le syndrome de Waardenburg, elle s'associe en général à une surdité, ce qui justifie une exploration neurosensorielle chez le jeune enfant. Il se reconnaît par la couleur des yeux (iris bleu saphir, ou hétérochromie des iris) et l'hypertélorisme (ou dystopie des canthus). Il peut également s'associer à une maladie de Hirschsprung. L'analyse génétique peut permettre de confirmer le diagnostic qui est avant tout clinique.

### 2. Vitiligo et auto-immunité

Bien que le vitiligo soit une affection auto-immune potentiellement associée à d'autres affections auto-immunes, il est en général inutile chez l'enfant de réaliser une recherche systématique d'auto-immunité ou de dysfonctionnement thyroïdien. La présence isolée d'auto-anticorps antithyroïde aux anti-nucléaires n'a ni signification particulière ni conséquence pratique.

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

## Pelade de l'enfant : comment la prendre en charge ?

P. ASSOULY

Centre Sabouraud, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Lorsqu'un enfant présente une pelade, les parents sont inquiets, *a fortiori* si la pelade apparaît brutalement et si sa surface est importante. Le dermatologue doit s'efforcer, devant cette situation – qui réclame une

consultation longue – d'être explicatif et pragmatique.

L'interrogatoire recherche d'autres maladies auto-immunes personnelles ou familiales, l'existence d'une éventuelle atopie, l'historique de l'alopecie, les traitements entrepris. L'examen du cuir chevelu aidé du dermatoscope, de la pilosité corporelle, des ongles et de la loge thyroïdienne est suivi d'une explication simple, rationnelle de ce qu'est la pelade et de ce que peuvent être les traitements à l'enfant et son/ses parent(s). Il rassure (la maladie est connue, il n'existe pas de maladie grave sous-jacente, les cheveux et poils ne sont pas détruits...), déculpabilise sur d'éventuels facteurs sous-tendus familiaux.

Après avoir répondu aux questions et sollicité celles de l'enfant, le dermatologue tente de juger ce que désirent les parents mais surtout l'enfant.

Une abstention thérapeutique est possible, elle ne peut être cause d'une "perte de chance" ; il n'y a pas non plus d'urgence vraie à traiter. On peut discuter et envisager une corticothérapie systémique, notamment par bolus de méthylprednisolone devant une pelade récente, très sévère, qui paraît se diriger vers une forme décalvante. Les dermocorticoïdes restent le traitement de base d'un épisode (lotion/gel de niveau 4, puis niveau inférieur chez les jeunes enfants). La dose appliquée hebdomadaire ou mensuelle doit être comptée. La pénétration reste modérée sur cette peau qui n'est pas lésée, mais un suivi est nécessaire. L'anthraline en contact bref est une alternative de 2<sup>e</sup> intention. Beaucoup plus exceptionnellement, on envisagera de manière ponctuelle des UVB chez un grand enfant, car l'effet des traitements n'est pas durable après l'arrêt, et la rechute est à prévoir si l'épisode est toujours actif. Le méthotrexate et l'immunothérapie de contact sont en règle réservés à des formes sévères de l'adulte. Les prothèses capillaires sont



FIG. 1: Pelade décalvante.

rarement désirées chez la fille avant 12-13 ans et, en pratique, presque jamais chez le garçon.

Dans tous les cas, on envisagera la prise en charge de la pelade dans la durée, cette pathologie pouvant être de longue évolution et, comme on le sait, aussi capricieuse que récidivante. L'enfant et les parents apprennent à l'appréhender, à concevoir la notion d'épisodes, malgré les inconnues et l'incompréhension de leur(s) cause(s) déclenchante(s). Un simple traitement local, de puissance et de rythme à adapter selon les périodes, peut parfois maintenir au long cours une chevelure appréciable. Il ne faut pas toujours chercher une repousse complète mais un compromis acceptable. Les pelades décalvantes (fig. 1) et universelles posent de grandes difficultés de prise en charge tout particulièrement aux enfants, aux parents et aux médecins : les traitements sont limités, les complications sociales, notamment au sein du milieu scolaire, peuvent être lourdes. Sans être un grand magicien, le dermatologue est présent en référent, rassure, réexplique et tente d'adapter au mieux le traitement à la période concernée.

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

## Gale du nourrisson : actualités diagnostiques et thérapeutiques

F. BORALEVI

Service de Dermatologie,  
Groupe hospitalier Pellegrin – Hôpital des Enfants,  
BORDEAUX.

Environ 10 % des cas de gale diagnostiqués en France concernent des nourrissons [1]. La présentation clinique rencontrée à cet âge est volontiers trompeuse si l'on se base sur le référentiel clinique de l'adulte. L'atteinte cutanée est souvent profuse, impliquant des territoires cutanés habituellement épargnés chez l'adulte (dos, visage, cuir chevelu, paumes et plantes). La prise en charge thérapeutique s'avère peu aisée si l'on respecte scrupuleusement le cadre de l'AMM.

### Observations cliniques

>>> La première observation concerne un nourrisson de 9 mois ayant développé dès l'âge de 2 mois des lésions décrites comme vésiculeuses et squameuses. Comme l'âge d'apparition des lésions coïncidait, d'une part, avec les premières vaccinations et, d'autre part, avec l'introduction d'un lait artificiel, le diagnostic a erré, à la recherche d'une allergie vaccinale ou au lait de vache... L'accentuation progressive des lésions et du prurit, "malgré" l'application progressivement croissante de dermocorticoïdes, a finalement conduit à référer l'enfant en dermatologie pédiatrique où le diagnostic de gale a été posé, permettant un traitement curatif.

>>> La seconde observation est celle d'un nourrisson de 2 mois vu pour une érythrodermie associant des lésions squameuses "eczématiformes", des papulonodules thoraco-axillaires et des lésions papulopustuleuses palmoplantaires. Malgré un

	Nourrissons	Enfants	Adultes
Plantes	67	30	12
Pieds	30	15	5
Visage	25	9	0
Cuir chevelu	27	9	5
Axillaires	59	40	40
Mamelons	16	12	31

TABLEAU 1 : Variabilité de la localisation des lésions de gale selon l'âge du patient (d'après [3]).

antécédent de gale dans la famille 3 mois plus tôt, le diagnostic de gale n'avait pas été évoqué chez ce nourrisson pour les raisons suivantes: le jeune âge, l'absence de lésions actives chez les parents, l'absence de prurit nocturne.

Ces observations illustrent bien les difficultés diagnostiques rencontrées dans la gale du nourrisson [2]. Elles illustrent aussi les risques pris par le praticien qui ne construit un diagnostic que sur des données d'anamnèse, sans analyse clinique suffisante. La conséquence est le long délai diagnostique, 62 jours en moyenne, objectivé dans une étude de plus de 300 patients vus par un dermatologue [1]. Considérant que ce délai contribue à la propagation de l'infection, une meilleure connaissance des signes cliniques apparaît indispensable.

### Particularités cliniques chez le nourrisson

Les données suivantes sont extraites de l'étude systématique des signes cliniques de la gale selon l'âge du patient, étude récemment publiée par le Groupe de Recherche clinique de la Société française de Dermatologie pédiatrique [3].

Le prurit est bien entendu un signe commun, mais il n'est considéré sévère que dans moins de la moitié des cas chez le nourrisson (contre 72 % chez l'adulte), à prédominance vespérale que dans un tiers des cas, et peut même être absent dans 10 %.

Les signes cliniques élémentaires de la gale (sillons, vésicules perlées, nodules) sont identiques à ceux connus chez l'adulte. Néanmoins, les nodules (ou papulonodules) sont très fréquents et plus nombreux avant l'âge de 2 ans, retrouvés dans près de deux tiers des cas (contre un tiers chez l'adulte). Les lésions dites non spécifiques, à type d'éruption eczématiforme, sont particulièrement profuses chez le tout-petit (fig. 1).



FIG. 1 : Gale du nourrisson. Le mode d'apparition peut orienter vers une maladie éruptive; l'aspect de l'éruption peut orienter vers un eczéma.

Les localisations des lésions diffèrent nettement de celles rencontrées chez l'adulte (tableau 1). L'atteinte thoraco-axillaire, du dos, du visage, du cuir chevelu, du dos du pied, des paumes et surtout des plantes est typique du nourrisson, alors que l'atteinte des poignets, des mamelons et les nodules génitaux sont l'apanage de l'enfant plus grand et de l'adulte.

### Particularités thérapeutiques chez le nourrisson

On ne connaît pas très bien les spécificités du nourrisson en termes d'efficacités

## QUESTIONS FLASH

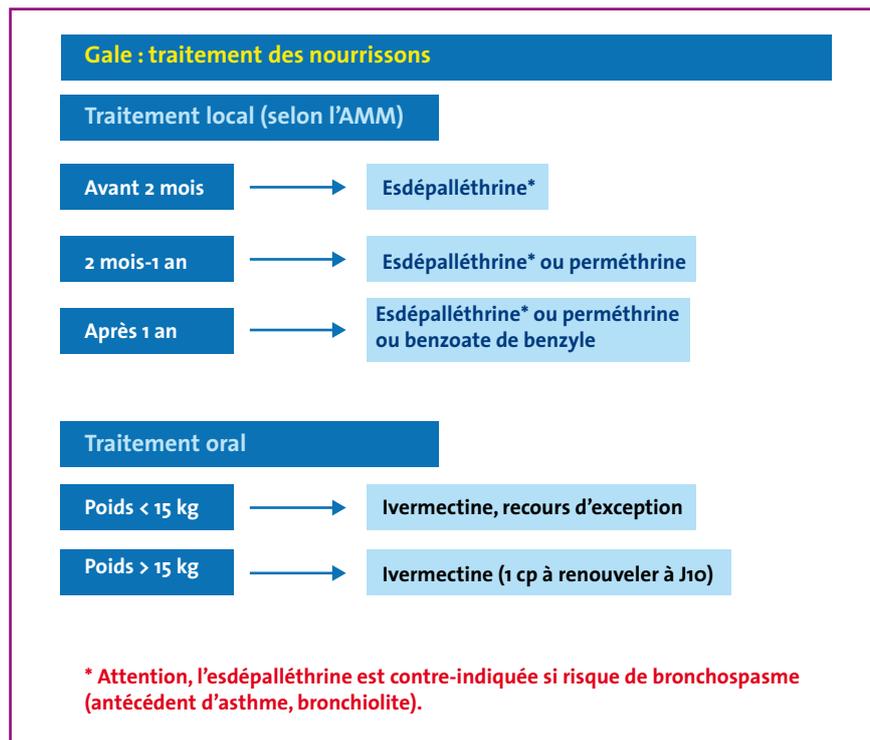


FIG. 2.

cité thérapeutique comparativement à l'adulte. Néanmoins, il apparaît que la fréquence des rechutes soit particulièrement élevée avant l'âge de 2 ans sans que l'on puisse dire si cela est lié aux choix thérapeutiques délicats à cet âge, à une pharmacocinétique particulière, ou à un recours différents aux mesures associées (traitement de l'entourage par exemple) [3].

En prenant garde à respecter les recommandations et les contraintes de l'AMM, peu de traitements peuvent être utilisés avant l'âge de 2 ans (**fig. 1**).

>>> L'esdépalléthrine (Spregal) peut être proposée à tout âge mais en veillant scrupuleusement à proscrire son utilisation

en cas d'asthme du nourrisson, voire d'antécédent de bronchiolite.

>>> Le benzoate de benzyle est disponible en rétrocession hospitalière sous le nom d'Antiscabiosum, commercialisé (à titre transitoire selon l'ANSM) depuis la rupture durable d'approvisionnement en Ascabiol, uniquement pour l'enfant âgé d'au moins 1 an. Le RCP en vigueur pour l'Antiscabiosum motive pour une application quotidienne 3 jours de suite, ce qui majore volontiers les irritations et l'inconfort des lésions cutanées préexistantes. L'utilisation plus pragmatique, telle que le praticien le faisait jusqu'alors avec l'Ascabiol (une application sur 24 heures) paraît adaptée aux plus jeunes. Le benzoate de benzyle peut

également être prescrit en préparation magistrale à 10 % (Codexial, Fagron).

>>> La perméthrine à 5 % en crème est disponible actuellement dans le cadre d'une ATU nominative (prescription uniquement hospitalière) ou en préparation magistrale. L'accès à ce traitement devrait être simplifié très prochainement par l'obtention d'une AMM française et sa mise à disposition en pharmacie de ville. Ce traitement de référence dans la plupart des pays européens, tout comme aux États-Unis ou au Canada, a été largement évalué et est utilisable chez le nourrisson de plus de 2 mois.

>>> L'ivermectine (Stromectol), seul traitement oral dans la gale, n'est recommandée que pour les enfants dont le poids est supérieur à 15 kg. Bien que les quelques données de tolérance sont rassurantes, son utilisation chez le nourrisson reste donc très limitée, mais peut s'avérer utile dans les formes profuses et récurrentes, et/ou en cas d'intolérance vis-à-vis des traitements locaux [4].

### Bibliographie

1. BORALEVI F, BARBAROT S, EZZEDINE E. La gale en France : enquête d'incidence et de pratique. *Ann Dermatol Vénérol*, 2008;135: A34-A42.
2. POUESSEL G, DUMORTIER J, LAGRÉE M *et al.* La gale : une infection fréquente en pédiatrie. *Arch Pediatr*, 2012;19:1259-1260.
3. BORALEVI F, DIALLO A, MIQUEL J *et al.* Groupe de recherche clinique en dermatologie pédiatrique. Clinical phenotype of scabies by age. *Pediatrics*, 2014;133: e910-e916.
4. BECOURT C, MARGUET C, BALGUERIE X *et al.* Treatment of scabies with oral ivermectin in 15 infants: a retrospective study on tolerance and efficacy. *Br J Dermatol*, 2013;169:931-933.

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

# Du partage d'expériences à la prise en charge : un nouveau regard sur les dermatoses inflammatoires

Compte rendu rédigé par C. VELTER

Ce symposium, organisé dans le cadre des 10<sup>es</sup> Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie par les Laboratoires Genévrier, a réuni plus de 100 dermatologues autour de trois intervenants spécialistes des dermatoses inflammatoires : le Pr H. Bachelez, la Pr M.A. Richard et G. Badot.

## Le phénomène de Koebner : mythe ou réalité ?

D'après la communication du Pr H. Bachelez (Paris).

**M**anifestation fréquente et simple à constater, le phénomène de Koebner a été décrit par Heinrich Koebner en 1876 comme l'apparition de lésions isomorphes à la suite d'un traumatisme local (choc, frottement, grattage, plaie) dans un territoire cutané jusque-là cliniquement sain. Il doit être différencié du pseudophénomène de Koebner lié à des agents infectieux : verrues, *mol-luscum contagiosum*; du phénomène isotopique qui est l'apparition d'une nouvelle dermatose dans le territoire d'une autre lésion; du phénomène de Renbök défini par la disparition d'une lésion à la suite de l'apparition d'une autre lésion au même endroit, ou encore du phénomène de Koebner inversé décrit comme la disparition d'une dermatose à la suite d'un traumatisme local. Le délai d'apparition du phénomène de Koebner est variable et compris en moyenne entre 10 et 20 jours après le traumatisme. L'aspect histologique est identique à la pathologie de référence des lésions en cause. Ses causes sont multiples :

traumatisme mécanique (de type grattage des lésions, chocs), thermique ou électrique, voire après un traitement, mais il peut également s'agir d'une réaction de type hypersensibilité de contact.

Les trois principales dermatoses pouvant s'exprimer par un phénomène de Koebner vrai sont le psoriasis, le lichen plan et le vitiligo. Selon les séries, les données de prévalence et d'incidence sont très hétérogènes, allant de 11 à 75 % pour le psoriasis, de 5 à 61 % pour le vitiligo et autour de 28 % pour le lichen plan. Des facteurs de risque ont été identifiés au cours du psoriasis. Ainsi, les patients ayant connu un début précoce de leur affection, l'existence de plusieurs traitements préalables ou, à l'inverse, une absence de traitement sont les plus à risque de développer un phénomène de Koebner. Il serait par ailleurs plus fréquent en saison hivernale.

La physiopathologie du phénomène de Koebner a été étudiée sur un

modèle murin surexprimant une cytokine pro-inflammatoire des kératinocytes (Kératine 5-Stat3). Il semblerait que le système immunitaire soit impliqué via une dérégulation de la réponse aux agressions qui induirait un état pré-inflammatoire.

L'attitude thérapeutique n'a jamais été évaluée de façon rigoureuse, elle repose sur des données anciennes et des mesures de prévention à l'encontre d'éventuelles agressions extérieures. Les interventions éducatives auprès des malades sont en cours d'étude dans le psoriasis léger et sévère. Il est essentiel d'expliquer au malade le mécanisme de ce phénomène tout en le déculpabilisant en cas de prurit (50 à 60 % des malades) et en l'accompagnant au plus près dans la prise en charge de sa dermatose puisque, malheureusement, les zones considérées comme difficiles à traiter au cours du psoriasis sont aussi celles concernées par l'effet Koebner (cuir chevelu, paumes, plantes, genoux, coudes)

## Efficacité et avantage thérapeutique de Bétésil® dans le psoriasis chronique en plaques

D'après la communication du Pr M.A. Richard (Marseille).

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire souvent prurigineuse dont le traitement consiste d'abord à isoler la plaque en la protégeant d'une agression extérieure (grattage) puis à la traiter par des anti-inflammatoires d'action locale, de type dermocorticoïdes. Le concept d'un pansement occlusif, autrefois "bricolé" par les dermatologues, consistant à recouvrir le dermocorticoïde d'un support neutre, pourrait donc être intéressant. Fry *et al.* ont montré que le psoriasis s'améliorait de façon significative sous pansement occlusif en plastique au travers des mécanismes potentiels suivants : diminution de l'index cellulaire mitotique, diminution de la prolifération des kératinocytes ou encore modulation du cycle cellulaire. Le traitement occlusif trouverait alors un intérêt dans le psoriasis en plaques et dans de nombreuses autres dermatoses inflammatoires : eczéma, lichen plan, granulome annulaire, *mycosis fongoïde*..., notamment pour les zones épaisses ou difficiles à traiter.

L'objectif de cette présentation était de déterminer si un film bioadhésif contenant du valérate de bétaméthasone (VBM) pouvait être significativement plus efficace que la crème VBM

0,1 % dans le traitement du psoriasis en plaques. Le critère principal était le nombre de patients pour lesquels la disparition des lésions actives était documentée par les investigateurs en aveugle à la 3<sup>e</sup> semaine de traitement. Les critères secondaires étaient représentés par l'évaluation du PGA<sup>1</sup> par les investigateurs en aveugle à la 5<sup>e</sup> semaine et par l'investigateur principal aux semaines 3 et 5, et l'évaluation de l'amélioration globale par les patients eux-mêmes.

Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, contrôlée *versus* un produit de référence (crème de VBM), ouverte (même si l'évaluateur était en aveugle, du fait de la présence de deux galéniques différentes) et en groupes parallèles randomisés. Les patients inclus étaient atteints de psoriasis en plaques, chronique, stable, avec un BSA < 10 % (psoriasis léger à modéré) et au moins deux lésions cibles au niveau des genoux ou des coudes. 231 patients ont ainsi été inclus et randomisés selon deux groupes :

– groupe VBM 0,1 % film bioadhésif (Bétésil®) : une application de 2 à 8 films bioadhésifs par jour sur les zones cibles selon le nombre et l'éten-

<sup>1</sup> PGA : Physician Global Assessment (score de 0 à 20).

due des plaques ;

– groupe VBM 0,1 % crème (Betnéval®) seul : deux applications par jour sur les zones cibles, soit une dose quotidienne maximale d'environ 15 g de crème.

Le pourcentage de patients en rémission à la 3<sup>e</sup> semaine a été statistiquement plus élevé dans le groupe "film bioadhésif" : 52,7 % vs 31,2 % (critère principal). Concernant les critères secondaires, les auteurs ont rapporté une réduction du score moyen PGA aux semaines 3 et 5 par rapport à l'inclusion en faveur du traitement "film bioadhésif" ; les auto-évaluations par les patients des démangeaisons et de la douleur étaient, quant à elles, similaires dans les deux groupes de traitement. Les effets indésirables ont été comparables dans les deux groupes de traitement. Il est intéressant de noter qu'aucun des effets indésirables suivants : atrophie de la peau périlésionnelle, folliculite, hypertrichose, n'a été rapporté.

L'étude confirme ainsi l'intérêt et la supériorité du film bioadhésif de VBM (Bétésil®) par rapport au VBM 0,1 % crème pour le traitement du psoriasis en plaques chronique, d'intensité légère à modérée, ainsi que sa bonne tolérance.

## Les dermatoses inflammatoires et leur retentissement chez les patients traités par Bétésil® en médecine libérale selon les résultats de l'étude LIBERE

D'après la communication de Mr G. Badot (Sophia-Antipolis).

G. Badot, des Laboratoires Genévrier, a présenté une étude post-marché d'évaluation de l'utilisation en pra-

tique courante de Bétésil®. L'objectif principal était de décrire les dermatoses inflammatoires traitées par

Bétésil® en médecine libérale : caractéristiques, historique des traitements et raison du choix du traitement par

Bétésil®. Les objectifs secondaires étaient la qualité de vie des patients avant et après traitement par Bétésil selon les échelles suivantes: DLQI<sup>2</sup> (fig. 1), PGA (fig. 2) et satisfaction globale du traitement (médecin et patient), évaluation de la praticité, de la galénique et de l'efficacité ressentie par le patient en fonction des thérapies antérieures et de la tolérance.

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective et multicentrique, menée entre août 2013 et mars 2014, auprès de 65 médecins généralistes et de 46 dermatologues. Les patients inclus avaient une dermatose inflammatoire dont la surface était  $\leq 5$  % de la surface corporelle et pour laquelle le médecin avait décidé de prescrire au préalable du Bétésil®. 258 patients ont été inclus. La posologie et la durée moyenne des prescriptions étaient indépendantes de la sévérité de la dermatose: 2,23 films par jour pendant 22,7 jours. Les principales indications étaient le psoriasis (49 %) et l'eczéma (34 %). La dermatose avait été précédemment traitée dans 84 % des cas par des dermocorticoïdes ou des dérivés de la vitamine D (dans 50 % des cas pour les patients souffrant d'un psoriasis).

Les déterminants de la prescription de Bétésil® étaient son efficacité (63,6 %), sa galénique (60,5 %) et sa simplicité d'utilisation (66,3 %). L'utilisation du Bétésil® s'accompagnait d'une amélioration significative de la qualité de vie (réduction du score DLQI de 65 %), avec un résultat encore plus prononcé dans le groupe eczéma. Un impact significatif sur l'évolution de la dermatose a été observé avec Bétésil® (réduction du score PGA de 66,4 %), avec une amélioration plus importante dans le groupe eczéma. Médecins et patients

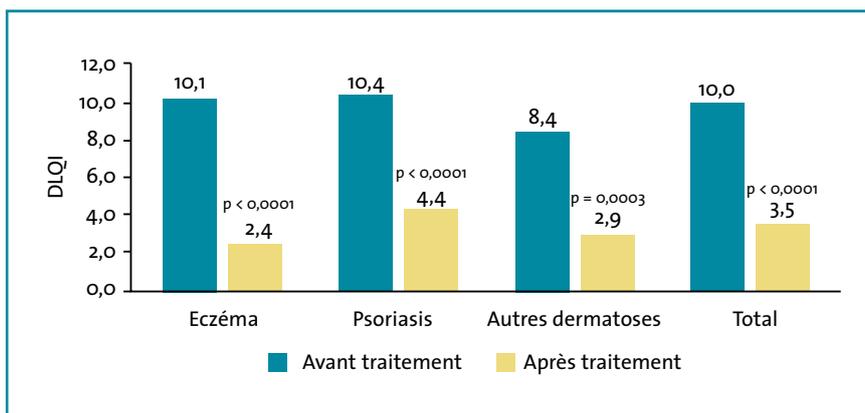


FIG. 1: Qualité de vie (DLQI global).

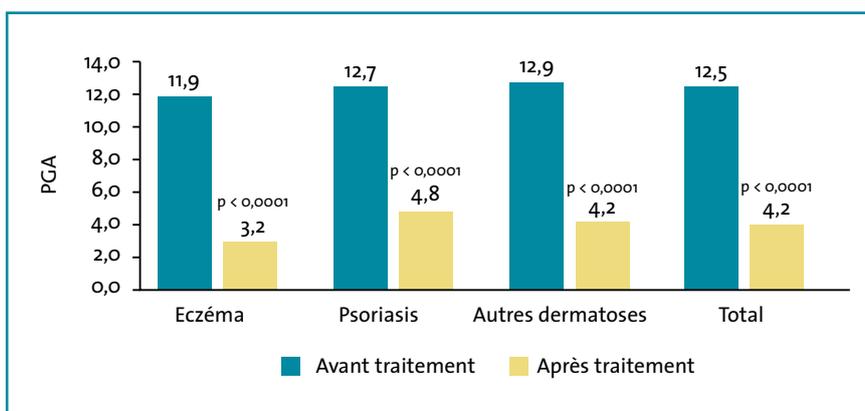


FIG. 2: Évolution de la dermatose (PGA).

étaient satisfaits du traitement dans respectivement 95 % et 94 % des cas. Les patients étaient satisfaits de la rapidité et de la facilité de pose: 88 % et 85 % respectivement, de la galénique pour 85 % et jugeaient le Bétésil® plus efficace que les traitements antérieurs pour 90 % d'entre eux. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé; 26 événements indésirables ont été rapportés par 16 patients et 21 effets secondaires ont été reliés à l'utilisation de Bétésil® (8 %) parmi lesquels: rougeurs (10 cas), démangeaisons (8 cas), amincissement de la peau (2 cas) ou augmentation de surface en périphé-

rie (1 cas). La tolérance du Bétésil® a été considérée comme bonne par 95 % des patients.

Cette étude met donc en avant une prescription de Bétésil® conforme aux indications. La prescription repose sur le trio efficacité, forme galénique et praticité. Alors que les études cliniques du dossier AMM de Bétésil® ont étudié son efficacité dans le psoriasis, cette étude, réalisée en conditions réelles, montre son efficacité et impact favorable sur la qualité de vie dans l'ensemble des dermatoses inflammatoires, et plus particulièrement dans l'eczéma.

<sup>2</sup>DLQI: Dermatology Life Quality Index (score de 0 à 30).