

réalités

n° 283

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Ces signes dermatologiques qui nous aident à identifier la cause des exanthèmes

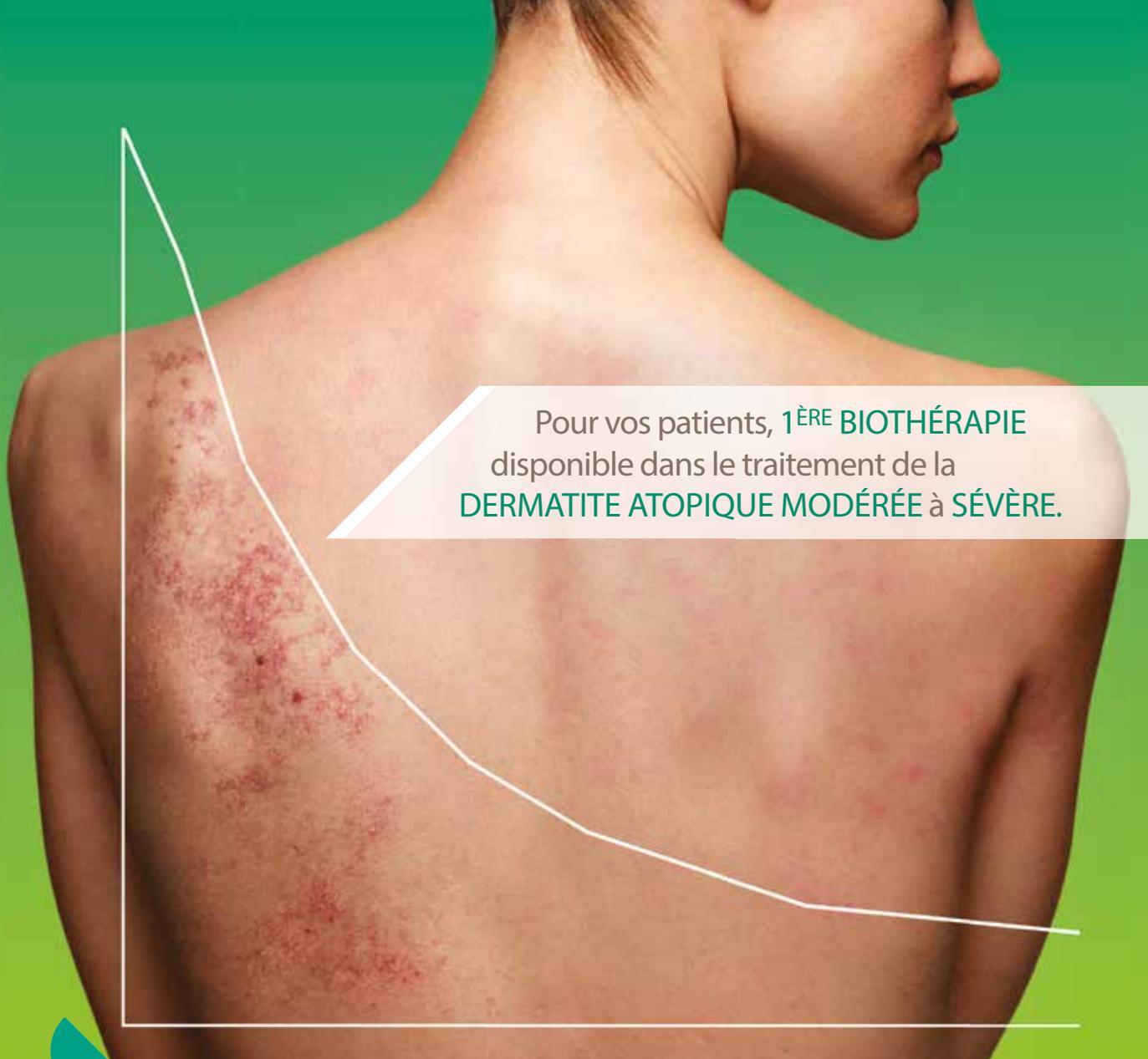
Cancers cutanés rares

Fiche de dermoscopie n° 12

Le récepteur à l'antigène des lymphocytes T (II)

Un faciès léonin chez un patient de 53 ans





Pour vos patients, 1^{ÈRE} BIOTHÉRAPIE
disponible dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE à SÉVÈRE.

Dupixent® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Dupixent® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.



DUPIXENT®
(dupilumab) Injection 300mg

Dupixent® 300 mg est une solution injectable en seringue préremplie.

Dupixent® est un anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe spécifiquement la signalisation de l'IL-4 et IL-13, 2 cytokines majeures dans le mécanisme inflammatoire de la dermatite atopique.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

Pour une information complète, se reporter au RCP de Dupixent® disponible sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

Sanofi Genzyme et Regeneron s'engagent dans le programme de développement et de commercialisation de Dupixent®

SANOFI GENZYME 



NOUVEAU LIEU

15^{es} JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE

Jeudi 3 et vendredi 4 octobre 2019

Palais des Congrès – Bordeaux

Jeudi 3 octobre 2019

Peau et immunité

Concepteur : J.-D. Bouaziz

Dermatoses inflammatoires chroniques

Concepteur : J. Seneschal

Vendredi 4 octobre 2019

Pathologies tumorales en dermatologie

Conceptrices : C. Lebbé et B. Vergier



Possibilité d'inscription sur www.jird.info

JEUDI 3 OCTOBRE 2019 (9 H 00 – 12 H 30)

PEAU ET IMMUNITÉ

Concepteur : Pr Jean-David Bouaziz

Allocution d'ouverture

Mises au point interactives

- Immunologie de la peau en pratique J.-D. BOUAZIZ
- Complications cutanées auto-immunes des inhibiteurs du *check point* V. SIBAUD
- Microbiote intestinal et pathologies dermatologiques : dermatoses inflammatoires et réponse aux immunothérapies dans le mélanome H. SOKOL

Lecture

- Le décryptage moléculaire des maladies orphelines a-t-il métamorphosé nos visions et nos pratiques en médecine? S. LYONNET

Questions flash

- Une cellule, une maladie inflammatoire N. ORTONNE
- Un granulome ou des granulomes? N. ORTONNE
- Un anticorps, une maladie auto-immune M. JACHET

Discussion générale

JEUDI 3 OCTOBRE 2019 (14 H 00 – 19 H 00)

DERMATOSES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Concepteur : Pr Julien Seneschal

Mises au point interactives

- Actualités thérapeutiques dans la DA J. SENESCHAL
- Prise en charge thérapeutique de la maladie de Verneuil : entre traitements médicaux, chirurgie et thérapies du futur O. COGREL

Questions flash

- Gestion des biothérapies en cabinet libéral M. CHAMAILLARD
- Rosacée : prise en charge des situations difficiles J.-B. MONFORT
- Le méthotrexate au long cours dans le psoriasis :
place des examens complémentaires pour le suivi hépatique J.-B. MONFORT
- Androcur, Aldactone et acné de la femme adulte S. LY
- Actualités du psoriasis pustuleux (généralisé, pustulose palmoplantaire) E. BEGON
- Lichen plan : stratégie thérapeutique F. CHASSET
- Lupus chronique : prise en charge thérapeutique F. CHASSET
- A-t-on fait des progrès dans le traitement de la dyshidrose? B. MILPIED

Discussion générale

Cas cliniques

M. RYBOJAD

VENDREDI 4 OCTOBRE 2019 (8 H 30 – 18 H 30)

AMPHITHÉÂTRE RICHELIEU – SALLE SPÉCIFIQUE DPC

TITRE DU DPC : PATHOLOGIES TUMORALES EN DERMATOLOGIE

Conceptrices : Prs Céleste Lebbé et Béatrice Vergier

Valorisable au titre du DPC sous réserve de sa publication

Session de DPC organisée par VFL

DPC 1

N° d'agrément
en cours



Allocutions d'ouverture

Mises au point interactives

- Principaux marqueurs histo-moléculaires pronostiques et prédictifs en cancérologie cutanée : que doit savoir le clinicien ? M. BATTISTELLA
- Traitement du mélanome : y a-t-il un espoir de guérison ? S. MONESTIER
- Imagerie non invasive au service de l'oncodermatologie : outil ou gadget ? PH. BAHADORAN
- Accès à l'innovation thérapeutique : l'exemple de l'oncodermatologie. Les Français sont-ils pénalisés ? I. BORGET

Discussion générale

Questions flash

- Prévention et dépistage des cancers cutanés en France : au-delà du convenu habituel, que devrions-nous faire ? S. MONESTIER
- Les anti-PD1 en oncodermatologie : au-delà du mélanome C. LEBBÉ
- Maladie de Kaposi : quel bilan pour quel patient ? C. LEBBÉ
- Mélanome de Dubreuilh : y a-t-il une alternative crédible à la chirurgie en pratique clinique ? J.-M. AMICI
- Kératoses actiniques : y a-t-il des stratégies thérapeutiques meilleures que d'autres ? J.-M. AMICI
- Comment je prends en charge une papulose bowénoïde J.-N. DAUENDORFFER
- Les toxicités définitives des immunothérapies : comment éclairer le choix des patients ? C. DUTRIAX
- Cancers cutanés et biothérapies : quelles décisions prendre ? L. DEQUIDT
- Carcinomes épidermoïdes cutanés et nouvelles classifications : quels facteurs pronostiques le clinicien doit-il avoir en tête ? F. HERMS
- Proliférations mélanocytaires indéterminées : doit-on cacher son incertitude derrière des mots sans intérêt opérationnel ? B. VERGIER
- Lymphomes cutanés : flashs d'actualité A. DE MASSON
- Tumeurs malignes de l'enfant : que doit savoir le dermatologue ? S. FRAITAG

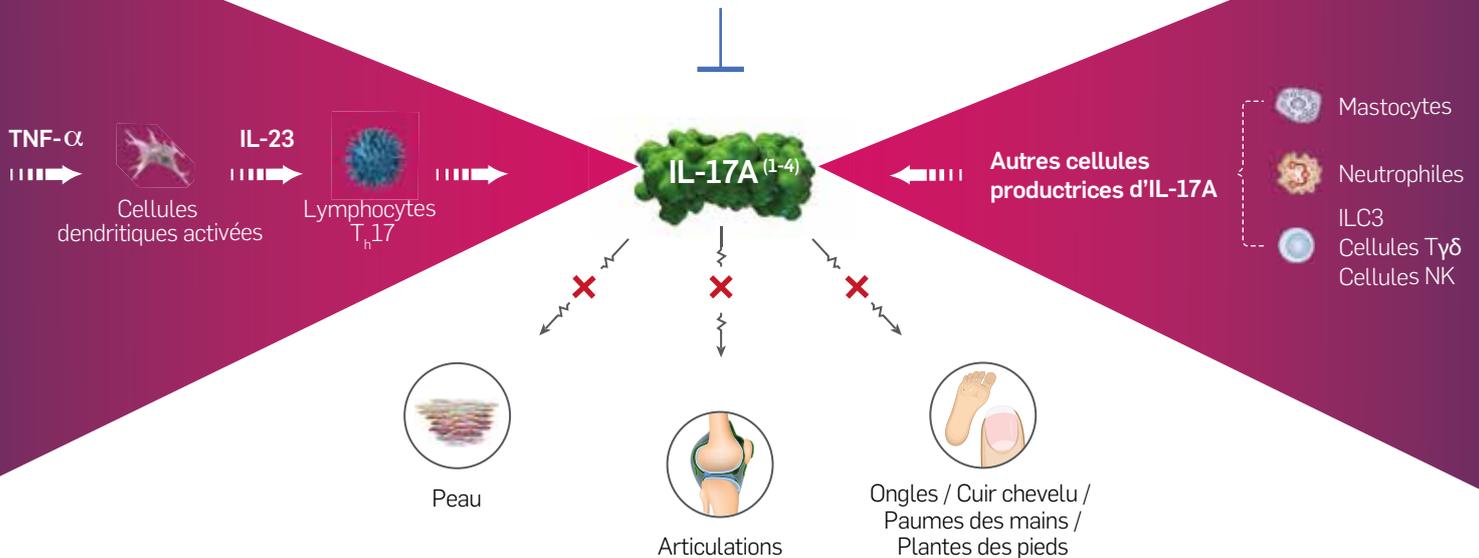
Questions aux experts

Une table ronde réunira les intervenants de la journée.

Cosentyx® inhibe sélectivement l'IL-17A.⁽¹⁾

L'IL-17A est une cytokine majeure impliquée dans le Psoriasis et le Rhumatisme Psoriasique.⁽¹⁾

 **Cosentyx®**
secukinumab



Cosentyx® (150 mg en solution injectable) est indiqué :

- dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : Cosentyx® 150 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.*

- dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.⁽¹⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : la Commission de la Transparence ne peut préciser la place du sécukinumab par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques.**

Médicament d'exception : prescription dans le respect des termes de la FIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les mentions légales sont disponibles sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

* Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 5 Octobre 2016.

** Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx® du 22 Juin 2016.

ILC3 : cellules lymphoïdes innées du groupe 3 ; IL : interleukine ; NK : *natural killer* ; TNF : *tumor necrosis factor*

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®. 2. European medicines agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Cosentyx®. 20 november 2014. 3. Lynde CW *et al.* Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):141-50. 4. Miossec P. Interleukine 17 et l'inflammation chronique : de la découverte au ciblage thérapeutique. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2016, 200, nos 4-5, 933-942, séance du 24 mai 2016.

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. Morailon,
Dr N. Scharz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2019

Sommaire

Juin 2019

n° 283

REVUES GÉNÉRALES

8 Ces signes dermatologiques
qui nous aident à identifier
la cause des exanthèmes
E. Begon

14 Cancers cutanés rares
M. Battistella

19 Le syndrome d'allergie orale :
aspects actuels
G. Dutau

IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

26 Le récepteur à l'antigène
des lymphocytes T :
structure, méthodes d'étude
et fonctionnement (II)
O. Dereure

FICHE PRATIQUE

29 Fiche de dermoscopie n° 12
L. Thomas



PEAU ET LASERS

40 Laser, EBDs et risque oculaire
B. Pusel, H. Cartier, T. Fusade

CAS CLINIQUE

42 Faciès léonin chez un patient
de 53 ans
C. Lepelletier

Un bulletin d'abonnement est en page 39.

Image de couverture
©YanLev@shutterstock.

I Revues générales

Ces signes dermatologiques qui nous aident à identifier la cause des exanthèmes

RÉSUMÉ : Les causes des exanthèmes éruptifs sont extrêmement nombreuses. À première vue, les exanthèmes semblent se confondre. Mais de petits signes dermatologiques, qui sont leurs signatures, peuvent nous aider à en reconnaître la cause précise.



E. BEGON
Hôpital René Dubos, PONTOISE.

Les causes des exanthèmes éruptifs sont extrêmement nombreuses et nous rencontrons souvent des difficultés à rattacher une éruption à son agent causal. Il est convenu de classer les exanthèmes en morbiliforme, roséoliforme, scarlatiniforme. Cette focale est pourtant trop large et ne permet qu'une vision floue du diagnostic. Deux méthodes diagnostiques sont entreprises lorsque nous abordons un exanthème, se complétant utilement chacune :

- l'une, interniste, se concentre sur l'interrogatoire. Peuvent ainsi être discriminées de façon probabiliste les causes d'un exanthème selon l'âge de survenue, les signes d'accompagnement, la notion d'un retour de pays tropical ou d'un rapport sexuel à risque ;
- l'autre, plus dermatologique, plus paresseuse de questionnements, exige une plus grande acuité du regard.

En effet, si toutes les éruptions bilatérales et symétriques semblent se confondre à première vue, de subtils signes sémiologiques permettent de privilégier une piste diagnostique. C'est l'objet de cet article – qui n'a aucunement la prétention de l'exhaustivité tant les causes des exanthèmes sont variées – de les présenter. Seront également abordés des signes cutanés si particuliers par leur géométrie

qu'ils permettent un diagnostic immédiat de coup d'œil.

Causes des exanthèmes : pas uniquement les virus et médicaments !

Bien entendu, les éruptions virales et les toxidermies représentent les deux principales causes d'exanthème. Mais il convient de ne jamais oublier des étiologies bactériennes, source de morbi-mortalité plus importante. On peut citer notamment les cocci Gram+ staphylocoque et streptocoque (scarlatine, épidermolyse staphylococcique, syndrome du choc toxique) mais aussi la rickettsiose, la leptospirose, la coxiellose, la syphilis secondaire...

Agents infectieux et molécules ne sont en outre pas les seules causes d'exanthème. Des maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique, le lupus subaigu et la dermatomyosite peuvent être à l'origine d'éruptions très diffuses. Un lymphome, le lymphome T angio-immunoblastique (**fig. 1**), s'accompagne fréquemment d'un exanthème maculeux diffus et simule ainsi, du fait notamment des adénopathies et de l'éosinophilie, un syndrome

d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). Une hémato-dermie profuse (leucémides cutanés) au cours d'une leucémie aiguë peut également prendre le masque d'un exanthème (*fig. 2*).

Signatures dermatologiques des exanthèmes

>>> Un œdème du visage est fréquemment présent au cours de la primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) (*fig. 3*). Quelques articles signalent même que cet œdème peut prendre l'ap-

parence d'un angio-œdème et qu'il est quelquefois le signe révélateur cutané d'une mononucléose infectieuse. L'œdème du visage, parfois monstrueux, est également classique au cours du DRESS.

>>> Le signe du pochoir est un signe classique de la dengue (*fig. 4*). La pression d'une paume de main y laisse durant plusieurs minutes une vasoconstriction blanche bien délimitée tranchant avec le rouge alentour. La dengue s'accompagne d'un exanthème très rouge de vasodilatation intense finement purpurique (*fig. 5*). Le signe du lacet ou du garrot est un signe

cutané de dengue reconnu par l'OMS en tant que critère diagnostique. Le signe du lacet s'obtient par le gonflement du tensiomètre pendant 5 minutes entre la pression diastolique et systolique. Il est positif lorsque apparaissent plus de 20 pétéchiies sur une surface de 6,25 cm². Dans les zones où circule cette arbo-virose, ce simple test est un des signes importants pour le diagnostic de dengue.

>>> Un érythème réticulé dit en guirlande, notamment des membres, dénonce évidemment une infection à parvovirus B19 (*fig. 6*). Associé à des



Fig. 1 : Exanthème maculopapuleux dans le cadre d'un lymphome T angio-immunoblastique.



Fig. 3 : Œdème du visage au cours d'une primo-infection à EBV.



Fig. 4 : Signe du pochoir (brassard à tension) dans le cadre d'une dengue.



Fig. 5 : Îlots blancs (*white islands*) au cours d'une dengue.



Fig. 2 : Hématoderme au cours d'une leucémie aiguë monoblastique.



Fig. 6 : Érythème réticulé en guirlande au cours d'une primo-infection à parvovirus B19.

I Revues générales

joues rouges “souffletées”, il est appelé par certains “l’éruption de Noël” : les boules rouges et les guirlandes...

>>> Un fin purpura pétéchiial en semis très fin, parfois peu visible (**fig. 7**), distribué de façon acrale, constitue le purpura en gants et chaussettes (*socks and gloves syndrome*). L’infection à parvovirus B19 en est la principale – mais non l’unique – cause.



Fig. 7 : Fin purpura pétéchiial acral mains et pieds – syndrome gants et chaussettes d’une primo-infection à parvovirus B19.



Fig. 8 : Éruption papuleuse diffuse d’une fièvre boutonniere méditerranéenne.



Fig. 9 : Éruption papulo-squameuse et papulo-hémorragique/nécrotique dans le cadre d’un pityriasis aigu varioliforme.

>>> De petites lésions papulo-érythémateuses, “boutonneuses” en semis diffus sur le tégument, plutôt que des macules érythémateuses plus larges, doivent faire évoquer, si le patient a effectué un séjour en zone méditerranéenne (y compris en France!), une rickettsiose à *rickettsia conorii* ou fièvre boutonniere méditerranéenne (**fig. 8**). On s’attachera alors à rechercher une escarre d’inoculation parfois bien dissimulée.



Fig. 10 : Placards annulaires d’un lupus subaigu.



Fig. 11 : Lésions annulaires violacées lichénoïdes dans le cadre d’un lupus subaigu.



Fig. 12 : Éruption urticariforme au cours d’une maladie de Still.

>>> Des lésions papulo-érythémateuses croûteuses, hémorragiques et/ou nécrotiques, souvent bigarrées dans leur sémiologie, sont la marque d’un *pityriasis lichenoides* aigu varioliforme (**fig. 9**). Cette sémiologie peut être également trouvée au cours de la syphilis secondaire, la papulose lymphomatoïde profuse, voire certaines varicelles sévères.

>>> Des lésions annulaires sont fréquentes au cours du lupus subaigu qui peut prendre l’aspect d’une éruption diffuse. L’agression lichénoïde de l’épiderme, violacée, croûteuse, voire nécrotique (**fig. 10 et 11**) est également la marque du lupus subaigu.

>>> Des lésions pseudo-urticariennes fixes, peu ou pas prurigineuses, accompagnées de signes systémiques (fièvre, asthénie, arthralgies) font évoquer une maladie de Still (**fig. 12**), une vascularite hypocomplémentémique, voire une maladie sérique aiguë (toxidermie à complexes immuns circulants). Bien plus rare est le syndrome de Schnitzler, maladie auto-inflammatoire liée à l’IL1, caractérisée par la triade urticaire chronique, douleurs osseuses et gammopathie monoclonale IgM.

>>> Un exanthème de début unilatéral, latéro-thoracique chez l’enfant, s’étend

POINTS FORTS

- Les causes des exanthèmes ne se résument pas aux infections virales et aux toxidermies.
- Des infections bactériennes telles que les infections toxiques à Cocci gram positifs, les rickettsioses, la leptospirose... sont également des causes d'exanthèmes.
- Des connectivites (lupus, dermatomyosite), des maladies auto-inflammatoires (maladie de Still, syndrome de Schnitzler) et même des lymphomes comme le lymphome T angio-immunoblastique peuvent être cause d'exanthèmes.



Fig. 13: Exanthème unilatéral latéro-thoracique de l'enfant.

nant à l'hémicorps sans autre symptôme, fait évoquer l'exanthème unilatéral latéro-thoracique de l'enfant ou syndrome APEC (*Asymmetric Periflexural of Childhood Exanthema*) (fig. 13).

>>> Le signe de Köplick, pathognomonique de la rougeole, doit être recherché devant tout exanthème morbilliforme s'accompagnant de signes ORL (rhinorrhée, catarrhe oculo-nasal) et pulmonaires (toux productives, dyspnée). Il se présente comme de petites taches ardoisées gris-bleu, à la face interne des joues en regard de la première molaire, et précède l'exanthème (fig. 14).



Fig. 14: Signe de Köplick au cours d'une rougeole.

Signes sémiologiques particuliers

>>> Le signe de la comète est très particulier (fig. 15). Il se présente sous la forme d'un ou plusieurs longs trajets

érythémateux linéaires à la façon d'un tracé de comète. Il dénonce une infestation acarienne par un acarien parasite d'insecte (mites, scarabées, charançons, punaises...) appelé *Pyemotes ventricosus*. Autrefois décrit en milieu agricole, l'homme s'infeste actuellement davantage en réparant de vieux meubles.

>>> Un aspect flagellé, évoquant typiquement des traces de fouet, est retrouvé dans plusieurs dermatoses dont la très curieuse dermatose au lentin (consommation de champignons shitakee) (fig. 16). Une dermatose flagellée est éga-



Fig. 15: Signe de la comète au cours d'une infestation à *Pyemotes ventricosus*.



Fig. 16: Dermatose flagellée par intoxication au champignon shitakee (dermatite au lentin).

I Revues générales



Fig. 17: Infection à entérovirus chez un adulte.



Fig. 18: Lésions en cocarde d'un érythème polymorphe.

lement un signe de dermatomyosite, de phytophotodermatose, de toxidermie à la bléomycine, voire de maladie de Still.

>>> Des macules érythémateuses palmoplantaires, parfois vésiculeuses, voire bulleuses, font évoquer un syndrome pieds-mains-bouche. L'infection à entérovirus n'est pas l'apanage de l'enfant et cette virose devra être évoquée devant

toute éruption de l'adulte avec atteinte palmoplantaire (fig. 17). Un aspect en cocarde (3 cercles rouge-blanc-rouge) invite au diagnostic d'érythème polymorphe (fig. 18).

et plus encore les signes d'accompagnement permettent de sérier nos hypothèses diagnostiques (tableau I).

Quand l'examen cutané n'est pas discriminant : valeur des signes d'accompagnement

Lorsque nous ne disposons pas d'une "signature", la topographie de l'éruption

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

Exanthème avec adénopathies	<ul style="list-style-type: none"> ● Infection par le VIH ● Infection à EBV, CMV (cytomégalovirus) ● Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ● Lymphome T angio-immunoblastique ● Lupus érythémateux systémique
Exanthème avec atteinte palmoplantaire	<ul style="list-style-type: none"> ● Syphilis secondaire ● Entérovirus/coxsackie (pieds-mains-bouche) ● Érythème polymorphe ● Fièvre boutonneuse méditerranéenne
Exanthème avec arthralgies/artrites	<ul style="list-style-type: none"> ● Infection à parvovirus B19 ● Maladie de Still ● Lupus
Exanthème avec signes pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> ● Rougeole ● Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) ● Coxiellose (fièvre Q) ● Lupus érythémateux disséminé

Tableau I.

réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



réalités

en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

vous invitent à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE** sur internet

Acné et contraception orale : regards croisés

Avec la participation des :

- ▶ Pr Brigitte DRENO (Dermatologue, Nantes)
- ▶ Pr Nathalie CHABBERT-BUFFET (Gynécologue, Paris)
- ▶ Dr Sandra LY (Dermatologue, Gradignan)
- ▶ Dr Teddy LINET (Gynécologue, Challans)

Cette retransmission est accessible sur le site :
www.acne-contraception.com



Inscription obligatoire

Cette webconférence a été organisée avec le soutien institutionnel de



I Revues générales

Cancers cutanés rares

RÉSUMÉ : Les cancers cutanés rares comprennent de nombreuses catégories : sarcomes cutanés, lymphomes cutanés, carcinome de Merkel, carcinomes annexiels cutanés. Certains de ces cancers ont connu des avancées thérapeutiques ou scientifiques majeures ces dernières années (dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, carcinome de Merkel, lymphomes cutanés).

Depuis une dizaine d'années, l'INCa soutient la constitution et le fonctionnement de réseaux pour cancers rares, dont l'objectif est d'améliorer la prise en charge des patients ainsi que les connaissances et les interactions scientifiques sur l'ensemble du territoire.

Pour les cancers cutanés rares, les réseaux NetSarc-RRePS (sarcomes), GFELC (lymphomes cutanés) et CARADERM (carcinome de Merkel, carcinomes annexiels cutanés) ont permis de mettre en place des RCP spécialisées, au niveau régional et national, avec une double lecture anatomopathologique. Ces réseaux permettent d'offrir aux patients un accès aux nouvelles thérapeutiques *via* les essais cliniques.



M. BATTISTELLA

Service de Pathologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS;
Université Paris 7 Diderot,
UMRS-976 Inserm.

Qu'est-ce qu'un cancer cutané rare ?

L'institut national du cancer (INCa) définit un cancer rare comme un cancer dont l'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, est inférieure à 6/100 000 personnes par an (moins de 4 000 cas incidents par an environ sur le territoire français). L'INCa rattache également à cette problématique les cancers nécessitant une prise en charge hautement spécialisée du fait de leur siège particulier (mélanome de l'uvée, tumeurs du péritoine), de leur survenue sur un terrain spécifique (néoplasies de la femme enceinte) ou de leur grande complexité (sarcomes des tissus mous, tumeurs oligodendrogiales de haut grade).

Ces cancers rares posent des problèmes spécifiques en matière de diagnostic (du fait de leur rareté, des retards de diagnostic peuvent survenir) et de prise en charge (traitement mal connu de tous, nouveaux traitements dans le cadre

d'essais cliniques en place dans quelques centres spécialisés).

Si l'on s'en tient aux chiffres d'incidence de l'INCa, de nombreux cancers cutanés sont des cancers rares : **les différents sarcomes cutanés, les lymphomes cutanés, les carcinomes annexiels et le carcinome de Merkel**. Les mélanomes, qui ont une incidence mondiale projetée de 13,6 à 14,9/100 000 personnes par an (2017, données INCa), les carcinomes épidermoïdes cutanés (30/100 000 personnes par an environ) et, bien sûr, les carcinomes basocellulaires ne sont pas des cancers rares selon cette définition.

Organisation de la prise en charge des cancers cutanés rares en France

Depuis 2009, l'INCa a mis en place *via* 4 appels à projets une organisation de la prise en charge des cancers rares sous la forme de "réseaux pour cancers rares" sur l'ensemble du territoire afin de garan-

tir aux patients adultes atteints de ces cancers une prise en charge adaptée, la plus homogène possible sur le territoire, et de qualité. Chacun de ces réseaux est composé d'un ou plusieurs centres de référence et de 10 à 30 centres de compétence régionaux ou interrégionaux, couvrant l'ensemble du territoire français, y compris les territoires d'outre-mer.

Les objectifs sont multiples :

- identification de centres “experts” ayant chacun un médecin responsable à sa tête, coordonnant l'organisation des soins pour sa région ;
- double lecture anatomopathologique systématique et gratuite, assurant un diagnostic de certitude. Les lames sont transmises au groupe d'experts anatomopathologiques et la relecture est assurée dans les meilleurs délais ;
- la mise en place de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours à un niveau régional et national lors du diagnostic, du traitement ou du suivi ;
- l'accès à des traitements innovants *via* une proposition au patient de participation à un essai clinique ;
- une meilleure connaissance de ces cancers rares par la constitution de bases de données et le développement de projets de recherche collaboratifs ;
- une formation des soignants et des patients, avec la diffusion d'une information destinée aux patients et à leurs proches, ainsi qu'aux médecins spécialistes et généralistes, aux soignants non médecins et au grand public.

Les cancers cutanés rares relèvent tous d'au moins un réseau de l'INCa :

- CARADERM, cancers rares dermatologiques (carcinomes annexiels cutanés, carcinome de Merkel, carcinomes basocellulaires nécessitant un traitement systémique) (www.caraderm.org) ;
- GFELC, groupe français d'étude des lymphomes cutanés (<https://www.gfelc.org/>) ;
- RRePS, réseau de relecture en pathologie des sarcomes, et NetSarc, réseau clinique sarcome (sarcomes cutanés)

(reps.sarcomabcb.org ; netsarc.sarcomabcb.org) ;

– K-VIROGREF, cancers viro-induits des greffés (maladie de Kaposi, carcinome de Merkel, carcinomes génitaux HPV-induits) (www.k-virogref.org).

Principaux cancers cutanés rares : actualités et recommandations existantes

1. Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFSP) est une tumeur fibroblastique localement agressive, avec tendance à la récurrence locale et très faible potentiel métastatique (**fig. 1**). Des recommandations européennes sur le diagnostic et le traitement du DFSP ont été publiées en 2015, sous l'égide de l'European Dermatology Forum (EDF), de l'European Academy of Dermatology and Oncology (EADO) et de l'European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC) [1].

Ces recommandations confirment que le diagnostic histologique peut nécessiter une confirmation moléculaire par FISH (*Fluorescent in situ hybridization*) ou RT-PCR, pour détecter le réarrangement COL1A1-PDGFB caractéristique de cette tumeur. Ce réarrangement est présent dans plus de 90 % des cas. La transformation fibrosarcomateuse du DFSP (transformation en sarcome de plus haut grade) est également mieux connue des pathologistes et des cliniciens (**fig. 2**).



Fig. 1 : Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand.



Fig. 2 : Transformation fibrosarcomateuse de haut grade d'un dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand.

Elle s'accompagne d'un risque plus élevé de métastases [2, 3].

Le bilan d'un DFSP pourra comporter :

- une évaluation de l'extension locale par IRM (si la clinique suggère une atteinte profonde ou dans des zones chirurgicalement délicates) ;
- une évaluation de l'extension à distance en cas de transformation fibrosarcomateuse ou de tumeur récidivante (échographie ganglionnaire, radiographie pulmonaire et échographie abdominale ou, plus simplement, TDM thoraco-abdomino-pelvien).

Le traitement du DFSP repose sur la chirurgie, idéalement avec contrôle micrographique des berges (Mohs, technique 3D, technique verticale modifiée ou autres techniques micrographiques), permettant de limiter les marges d'exérèse initiale à 1-1,3 cm. Lorsque les techniques micrographiques ne sont pas disponibles, une marge chirurgicale de 3 cm est conseillée.

Dans les formes inopérables ou métastatiques, le traitement de première intention

I Revues générales

est l'imatinib *per os* (400 à 800 mg/jour selon les études). Cet inhibiteur tyrosine kinase va cibler le récepteur de PDGF, activé dans le DFSP par la protéine de fusion COL1A1-PDGFB, et entraîner une réponse thérapeutique chez 50 % des patients. Ce traitement n'est envisageable qu'après discussion en RCP et vérification de la présence de la translocation par biologie moléculaire. L'imatinib est parfois utilisé en traitement néo-adjuvant pour les tumeurs difficiles à opérer d'emblée, mais cette attitude n'est pas consensuelle et le bénéfice non complètement démontré. La radiothérapie est une option pour les tumeurs d'exérèse incomplète (résection R1 ou R2), ou récidivantes, à la dose de 60 à 70 Gy.

Les DFSP avec transformation fibrosarcomateuse de haut grade sont traités chirurgicalement en première intention, parfois avec radiothérapie adjuvante. Ils peuvent bénéficier d'un traitement par imatinib également lorsqu'ils conservent la translocation COL1A1-PDGFB [4].

2. Carcinome de Merkel

Le carcinome de Merkel, décrit pour la première fois en 1972, a vécu depuis 2008 deux révolutions importantes :

- la découverte du *Merkel cell polyomavirus* (MCPyV), polyomavirus oncogène impliqué dans l'oncogenèse de la majorité des carcinomes de Merkel ;
- l'arrivée des immunothérapies anti-PD1/PDL1, qui a bouleversé la prise en charge au stade métastatique.

Le carcinome de Merkel est un carcinome neuroendocrine cutané (**fig. 3**). Son diagnostic histologique nécessite un phénotypage par immunohistochimie afin d'éliminer les diagnostics différentiels (métastase de carcinome neuroendocrine, notamment pulmonaire, mélanome, lymphome, carcinome basocellulaire). Le carcinome de Merkel exprime typiquement la cytokératine 20 (CK20), avec un profil d'expression des cytokératines et des autres filaments



Fig. 3 : Carcinome de Merkel.

intermédiaires en “dot” périnucléaire (CK20, neurofilament). Il exprime les marqueurs neuroendocrines (chromogranine A, CD56, synaptophysine), mais pas TTF1 (l'expression de TTF1 oriente vers une métastase de carcinome neuroendocrine pulmonaire) [5].

En 2008 a été découvert le polyomavirus des carcinomes de Merkel (MCPyV) [6]. Depuis, on connaît mieux la biologie des carcinomes de Merkel viro-induits ou non viro-induits. Les premiers sont majoritaires en Europe (> 80 % des cas) alors que les seconds, UV-induits, sont plus nombreux en Australie. Les carcinomes de Merkel UV-induits ont une charge mutationnelle plus élevée, une signature de mutation liée aux UV, avec des mutations très fréquentes de *TP53*, *RB1* et des gènes *NOTCH* [5].

La reconnaissance des formes viro-induites ou non n'a pas qu'un intérêt scientifique. Il a été démontré que les carcinomes de Merkel viro-induits avaient globalement un meilleur pronostic que les formes UV-induites [7]. Cependant, le carcinome de Merkel, viro-induit ou non, reste un cancer grave, avec un taux de mortalité spécifique de 33 à 46 % selon les études. Pour détecter l'implication du MCPyV dans une tumeur, on uti-

lise actuellement l'immunohistochimie pour l'antigène T du MCPyV, ou la PCR. Les principaux facteurs pronostiques connus, hors statut viral, sont la taille tumorale et la présence de métastases régionales ou à distance.

Des recommandations pour le traitement du carcinome de Merkel ont été établies par la Société Française de Dermatologie (SFD) en 2011 et par les sociétés européennes en 2015 [8]. Si ces recommandations restent valables pour les stades initiaux, l'avancée rapide de la thérapeutique au stade métastatique les rend déjà obsolètes. Nous donnons ici une synthèse des avancées thérapeutiques en date de début 2019 [9].

Au stade localisé, le traitement recommandé est une exérèse chirurgicale avec marge de 1 à 2 cm latéralement et jusqu'au fascia musculaire en profondeur, indépendamment de la taille tumorale. En l'absence d'atteinte ganglionnaire clinique, le prélèvement du ganglion sentinelle est préconisé quelle que soit la taille initiale de la tumeur. En cas de ganglion sentinelle positif, un curage est le plus souvent recommandé. Une radiothérapie adjuvante du lit tumoral est systématiquement recommandée, mais pas systématiquement sur les aires ganglionnaires de drainage. Cette radiothérapie ganglionnaire doit être discutée en RCP.

L'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 a bouleversé la prise en charge des carcinomes de Merkel avancés. L'avelumab, anti-PD-L1, est actuellement autorisé en Europe par l'European Medicines Agency (EMA) pour le traitement des formes métastatiques dès la première ligne. Cependant, son remboursement par l'Assurance Maladie est en attente et il relève donc d'une prescription hospitalière après RCP. Le pembrolizumab et le nivolumab sont en cours d'essais thérapeutiques, avec des résultats préliminaires proches de l'avelumab (56 % à 68 % de réponse pour les 3 molécules en première ligne de traitement).

POINTS FORTS

- Un cancer est considéré rare s'il a une incidence inférieure à 6/100 000 habitants par an (moins de 4 000 nouveaux diagnostics par an en France).
- Les sarcomes cutanés, les lymphomes cutanés, le carcinome de Merkel et les carcinomes annexiels cutanés sont des cancers rares, représentant plus d'une centaine de diagnostics différents au total.
- Ces cancers rares bénéficient d'une expertise anatomopathologique (double lecture) et d'un avis thérapeutique dans le cadre de RCP spécialisées (régionales ou nationales).
- Les cancers rares cutanés au stade métastatique peuvent bénéficier d'une inclusion dans un essai thérapeutique *via* les RCP spécialisées.

Les chimiothérapies conventionnelles sont actuellement utilisées après l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1. Les molécules utilisées comprennent la combinaison de platines et d'étoposide, le topotécan, ou la combinaison de cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine. Les réponses sont souvent de courte durée avec ces chimiothérapies.

Dans ce contexte, la recommandation de traitement en première ligne pour un carcinome de Merkel métastatique reste l'inclusion dans un protocole de recherche clinique, si le patient est éligible (recommandation NCCN), *via* une RCP spécialisée.

3. Carcinomes annexiels cutanés

Les carcinomes annexiels cutanés sont un groupe de cancers rares, dérivés des annexes cutanées pilaires, sébacées ou sudorales (*fig. 4 et 5*). La difficulté première dans la prise en charge de ces cancers tient à leur identification anatomopathologique précise. La classification des carcinomes annexiels est en constante évolution et la dernière version de la classification est celle de l'OMS, parue en 2018 [10].



Fig. 4 : Carcinome sébacé chez un patient avec syndrome Muir-Torre.



Fig. 5 : Carcinome annexiel microkystique.

Le typage précis d'un carcinome annexiel est le plus souvent fait sur des données morphologiques (coloration HES standard). Il peut nécessiter le recours à des immunohistochimies ou, plus rarement, à la biologie moléculaire.

Le typage précis d'un carcinome annexiel est important, car il a des implications pronostiques et thérapeutiques. En effet, certains carcinomes ont un potentiel métastatique plus important (hidradénocarcinome, carcinome papillaire digital, spiradénocarcinome, porocarcinome), alors que d'autres n'ont pas ou très peu de potentiel métastatique à distance (carcinome annexiel microkystique, carcinome trichoblastique de bas grade, carcinome trichilemmal, carcinome adénoïde kystique).

La littérature sur le traitement des carcinomes annexiels est pauvre, notamment en ce qui concerne les marges chirurgicales à adopter ou le traitement médical des formes avancées. Dans ce contexte, la prise en charge par une RCP spécialisée dans le cadre d'un réseau national – ici CARADERM – est primordiale. Elle permet d'accumuler des données de suivi sur des cohortes prospectives de patients pour améliorer les connaissances sur ces tumeurs rares ; et surtout, elle permet d'envisager une prise en charge thérapeutique homogène sur l'ensemble du territoire et l'inclusion dans des essais thérapeutiques.

Depuis 2014, plus de 1 500 patients porteurs d'un carcinome annexiel ont été inclus dans le réseau CARADERM, permettant d'avoir de premières informations originales sur l'épidémiologie de ces cancers. Dans les prochaines années, ce réseau devrait permettre de préciser les facteurs pronostiques, les profils évolutifs et les modalités de traitement de ces cancers rares.

Cancers cutanés rares : en pratique

Pour le dermatologue exerçant hors des réseaux pour cancers rares de l'INCa, le plus important est de connaître le centre le plus proche disposant d'une RCP pour les cancers rares cutanés (RCP sarcomes, RCP CARADERM, RCP lymphomes cutanés). La liste des RCP et des méde-

I Revues générales

cins référents de ces RCP est disponible en ligne (www.caraderm.org et <https://www.gfelc.org/notamment>).

C'est le plus souvent hors des réseaux qu'est réalisée la première biopsie sur ces cancers cutanés rares, et que le diagnostic est proposé par le dermatologue et le pathologiste initial. Le recours à la RCP "régionale" spécialisée permettra ensuite de demander une double lecture histologique et de proposer une prise en charge thérapeutique ainsi qu'un plan de suivi ultérieur. Le dermatologue du patient doit, bien sûr, être inclus dans ce projet thérapeutique et sera le plus souvent celui qui suivra le patient au décours.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAIAG P, GROB JJ, LEBBÉ C *et al.* Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:2604-2608.
2. LIANG CA, JAMBUSARIA-PAHLAJANI A, KARIA PS *et al.* A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:781-786.
3. HOESLY PM, LOWE GC, LHSE CM *et al.* Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:419-425.
4. RUTKOWSKI P, KLIMCZAK A, LUGOWSKA I *et al.* Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate – the impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol*, 2017;43:1134-1141.
5. HARMS PW, HARMS KL, MOORE PS *et al.* The biology and treatment of Merkel cell carcinoma: current understanding and research priorities. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018;15:763-776.
6. FENG H, SHUDA M, CHANG Y *et al.* Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science*, 2008;319:1096-1100.
7. MOSHIRI AS, DOUMANI R, YELISTRATOVA L *et al.* Polyomavirus-negative Merkel cell carcinoma: a more aggressive subtype based on analysis of 282 cases using multimodal tumor virus detection. *J Invest Dermatol*, 2017;137:819-827.
8. LEBBÉ C, BECKER JC, GROB JJ *et al.* Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:2396-2403.
9. TÊTU P, BAROUDJIAN B, MADELAINE I *et al.* Avancées thérapeutiques récentes dans la prise en charge du carcinome à cellules de Merkel. *Bull Cancer*, 2019;106:64-72.
10. WHO Classification of Skin Tumours, 4th edition, volume 11. Edited by Elder DE, Massi D, Scolyer R, Willemze R. IARC edition. 2018.

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

Revue générale

Le syndrome d'allergie orale : aspects actuels

RÉSUMÉ : Le SAO a été décrit à partir de la fin des années 1980. Les patients atteints de SAO sont classiquement des allergiques aux aliments d'origine végétale qui présentent des symptômes d'AA en consommant d'autres fruits ou légumes appartenant à une même famille botanique ou à des familles botaniques différentes. Bien que surtout diagnostiqué chez les patients allergiques aux pollens avec les allergènes alimentaires végétaux, le SAO peut aussi exister avec les allergènes alimentaires d'origine animale.

Au moins 40 % des patients atteints d'allergies polliniques seraient atteints de SAO.

Le SAO peut survenir au cours d'un SAIB, syndrome d'allergie par procuration qui a été décrit avec la pomme, le kiwi, l'arachide, etc. Le diagnostic est avant tout basé sur l'interrogatoire et la clinique.

Le DAM permet de différencier sensibilisation et allergie, d'estimer la sévérité de l'allergie et d'évaluer les risques de persistance du SAO. L'éviction permet le plus souvent d'éviter les symptômes mais, dans certains cas, une ITA peut être envisagée.



G. DUTAU
Allergologue, pneumologue, pédiatre,
TOULOUSE.

Descrit autour de 1987 et 1988, le SAO est observé chez les allergiques aux aliments végétaux qui développent des symptômes oraux en consommant des fruits ou légumes appartenant à la même famille ou à des familles botaniques différentes [1-2]. Le syndrome "bouleau-pomme" est l'un des SAO les plus typiques : les allergiques aux pollens de bouleau développent un prurit bucco-pharyngé. Surtout diagnostiqué chez les patients allergiques aux pollens et aux aliments végétaux, il peut aussi exister avec les allergènes alimentaires d'origine animale [1-3].

Historique

Les premières descriptions du SAO sont dues à Amlot *et al.* [1], à Londres, et à Ortolani et Pastorello [2, 3] à Milan. Ces auteurs ont décrit le cas d'individus allergiques aux pollens de graminées ou d'arbres qui semblaient présenter

des symptômes oraux et pharyngés évoquant une AA en consommant des aliments végétaux. Le SAO sera rapidement connu sous le nom de syndrome oral de Lessof [1].

Glossaire

AA :	allergie alimentaire
DAM :	diagnostic allergologique moléculaire
IgEs :	IgEs sériques spécifiques
ITA :	induction de tolérance alimentaire
ITO :	induction de tolérance orale
LTP :	<i>Lipid protein transfer</i>
PR-10 :	<i>Protein Related-10</i>
PT :	<i>Prick test</i>
SAO :	syndrome d'allergie orale
SAIB :	syndrome d'allergie induite par le baiser
TPL :	test de provocation labial
TPO :	test de provocation oral

I Revues générales

>>> Dans l'étude d'Amlot *et al.* [1], parmi 80 patients atopiques, 65 (81 %) rapportaient des symptômes évoquant une AA mais les PT aux aliments n'étaient positifs que chez 33 (41 %) d'entre eux. Ils étaient surtout localisés à la partie supérieure du tube digestif : démangeaisons de la bouche et sensation de striction pharyngée. Si la consommation de l'aliment se poursuivait, une urticaire, un bronchospasme ou même des signes d'anaphylaxie pouvaient survenir (**fig. 1**) [1].

>>> Ortolani *et al.* [2] ont décrit 262 patients (170 femmes et 92 hommes), en majorité atteints de pollinose, allergiques à un ou plusieurs aliments, dont la situation s'expliquait surtout par des réactions d'allergie croisée entre des aliments de la même famille :

- pomme, carotte, poire, cerise chez les allergiques au pollen de bouleau ;
- melon et pastèque chez les allergiques au pollen de graminées.

Seuls 45 patients (17 %) avaient réellement une AA. Les auteurs italiens n'avaient pas méconnu la possibilité de SAO vis-à-vis d'aliments d'origine animale [3].

■ Épidémiologie

Au moins 40 % des patients atteints d'une allergie pollinique auraient un SAO [3, 4]. En 1994, sachant que 8 % de la population était atteinte de pollinose, la prévalence du SAO était estimée à environ 3 % dans la population générale [3]. Actuellement, l'augmentation de la prévalence du rhume des foins qui atteint 30 % (ou plus) dans les pays industrialisés fait penser que le SAO est en réalité beaucoup plus fréquent.

À titre d'exemple, une étude effectuée en Grèce chez 3 673 adultes (âgés en moyenne de 34,2 ans) montre que le

SAO (25 %) est, avec l'urticaire (25 %), le principal symptôme de l'AA IgE-dépendante [5]. Le SAO touche les adultes jeunes [2, 3, 5] mais n'épargne pas les enfants de moins de 5-10 ans [2]. Les femmes sont 2 fois plus souvent atteintes que les hommes [2, 5]. Plus de 50 % des allergiques aux pollens de bouleau ont une sensibilisation ou une AA à la pomme. Le SAO est l'un des principaux signes d'appel des allergies croisées entre pollens et végétaux, ou entre aliments végétaux (**tableau I**).

■ Physiopathologie

Ces réactions croisées ont d'abord été expliquées par des communautés antigéniques et structurales. Les **profilines** sont des protéines du cytosquelette végétal qui expliquent certaines réactions croisées entre plusieurs aliments végétaux ou entre le latex et certains fruits (melon, pêche, banane, avocat, kiwi, etc.).

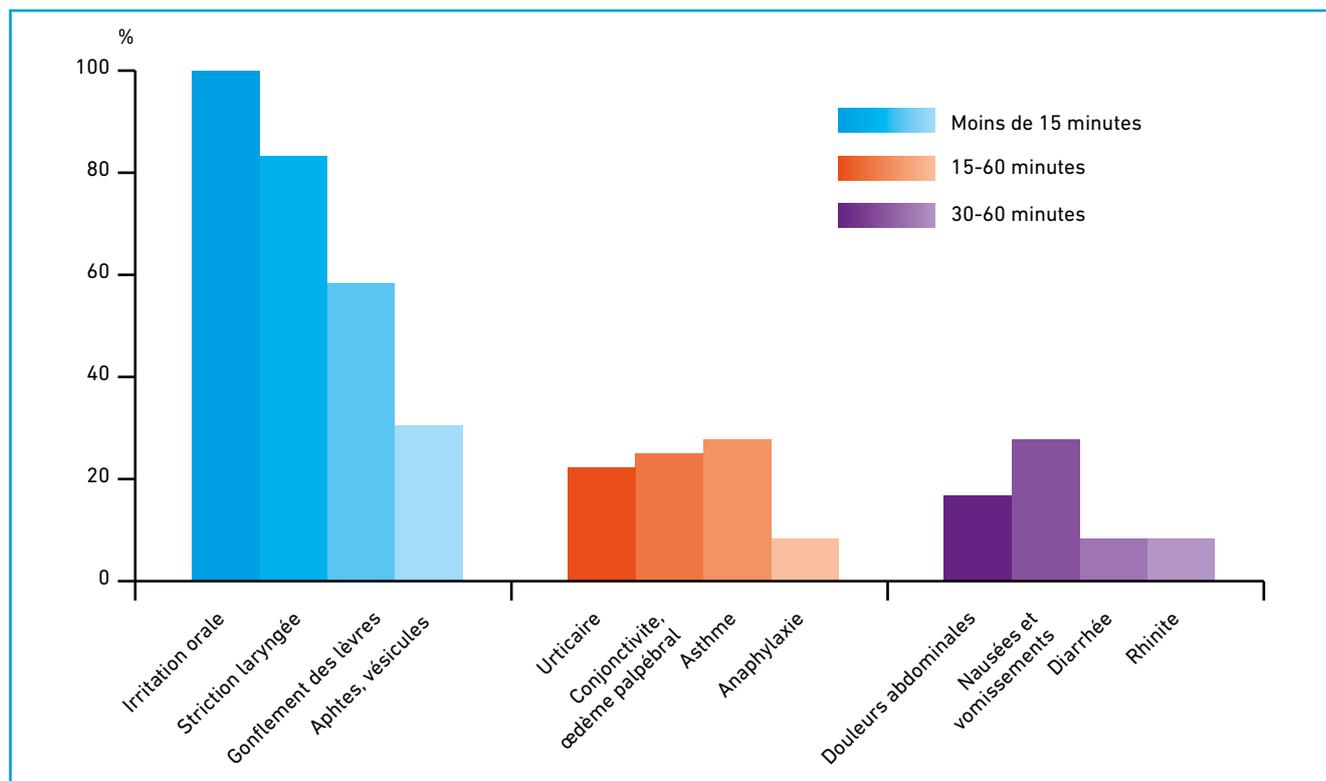


Fig. 1 : Les symptômes du syndrome d'allergie orale et leur chronologie d'apparition après l'ingestion de l'aliment (d'après [1], modifié).

MyClic[®] : Le seul stylo avec de l'ENBREL[®] dedans

Nouveau



ENBREL[®] MyClic[®] est maintenant disponible en deux dosages : 25 mg et 50 mg

Indications :

Polyarthrite rhumatoïde : ENBREL en association au méthotrexate est indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde modérément à sévèrement active de l'adulte en cas de réponse inadéquate aux traitements de fond, y compris le méthotrexate (sauf contre-indication). ENBREL peut être donné en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement avec le méthotrexate est inadaptée. Il a été montré qu'ENBREL, seul ou en association avec le méthotrexate, ralentit la progression des dommages structuraux articulaires tels que mesurés par la radiographie et améliore les capacités fonctionnelles.

Rhumatisme psoriasique : Traitement du rhumatisme psoriasique actif et évolutif de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement de fond antérieur. Il a été montré qu'ENBREL améliore les capacités fonctionnelles chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, et ralentit la progression des dommages structuraux articulaires périphériques tels que mesurés par la radiographie chez les patients ayant des formes polyarticulaires symétriques de la maladie.

Spondyloarthrite axiale : Traitement de la **spondyloarthrite ankylosante** sévère et active de l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel. Traitement de la **spondyloarthrite axiale non radiographique** sévère de l'adulte avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Arthrite juvénile idiopathique : Traitement de la polyarthrite (facteur rhumatoïde positif ou négatif) et de l'oligoarthrite extensive de l'enfant à partir de 2 ans et de l'adolescent en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Traitement de l'arthrite psoriasique de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au méthotrexate. Traitement de l'arthrite liée à l'enthésite de l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance avérée au traitement de référence. ENBREL n'a pas été étudié chez l'enfant de moins de 2 ans.

Pour accéder aux mentions légales du médicament suivez ce lien <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>



Médicament d'exception, prescription en conformité
avec la Fiche d'Information Thérapeutique

I Revues générales

Ambrosia, melon et banane (1970)	Graminées et kiwi (1993)
Pollens de graminées et céréales (1970)	Ambrosia et litchis (1997)
Bouleau, armoise et céleri (1977)	Arachide et légumineuses (lentilles, pois, soja, lupin, etc.)
Bouleau, pomme, noisette, carotte, pomme de terre (1978)	Arachide et fruits secs à coque
Céleri/épices (1985)	<i>Ficus benjamina</i> et figue
Graminées/tomate (1988)	Cyprès et pêche
Bouleau, fenouil et céleri (1993)	Pollens (composés, arbres) et miel

Tableau I : Principaux syndromes d'allergies croisées entre pollens et aliments.

Familles biochimiques végétales	Sources (nomenclature)
Albumine 2S	Arachide (Ara h 2, Ara h 6), noix du Brésil (Ber e 1), sésame (Ses i 1)
Bêta-expansines	Pollens de graminées (Phl p 1, Phl p 5)
LTP	Pêche (Pru p 3), noisette (Cor a 8), arachide (Ara h 9), armoise (Art v 3), pariétaire (Par j 2), pomme (Mal d 3), cerise (Pru av 5), latex (Hev b 12)
Polcalcines	Bouleau (Bet v 4), graminées (Phl p7), armoise (Art v 5), olivier (Ole e 3)
PR-10 (Bet v 1 like)	Bouleau (Bet v 1), noisette (Cor a 1), arachide (Ara h 8), soja (Gly m 4), céleri (Api g 1), pêche (Pru p 1), kiwi (Act d 8), pomme (Mal d 1), cerise (Pru av 1)
Profilines	Bouleau (Bet v 2), phléole (Phl p 12), latex (Heb v 8), arachide (Ara h 5), pêche (Pru p 4)
Protéines 7S (vicilines)	Arachide (Ara h 1), noisette (Cor a 11), soja (Gly m 5), lentille (Len c 1)
Protéines 11S	Arachide (Ara h 3), noisette (Cor a 9), soja (Gly m 6), noix de cajou (Ana o 2)
<i>Thaumatococcus</i> -like proteins (TLP)	Pêche (Pru p 2), pomme (Mal D 2), kiwi (Act d 2), banane (Mus a 3)

Tableau II : Les grandes familles d'allergènes, les sources et la nomenclature [6-8].

<ul style="list-style-type: none"> ● Syndrome œuf-oiseau : une exposition aux allergènes aviaires précède l'apparition d'une allergie alimentaire à l'œuf. ● Syndrome œuf-œuf : une exposition (professionnelle le plus souvent) aux protéines d'œuf précède l'apparition d'une allergie alimentaire à l'œuf. ● Réactions et allergies croisées "acariens-gastéropodes (escargot, bulots...)-céphalopodes (calmars)" : la tropomyosine est le principal allergène en cause. ● Syndrome porc-chat : réaction entre la viande de porc et les épithéliums de chat. ● Sensibilisations et allergies croisées entre les laits des différents mammifères : les laits des autres mammifères ne peuvent constituer une alternative de substitution au lait de vache au cours de l'allergie aux protéines du lait de vache. ● Sensibilisations et allergies croisées entre les viandes.
--

Tableau III : Réactions croisées entre aliments d'origine animale. Les symptômes de ces réactions croisées comportent le SAO (mais pas seulement).

Il existe aussi des allergies croisées entre des végétaux appartenant à des familles botaniques très différentes qui ne peuvent s'expliquer que par la présence commune de familles moléculaires d'allergènes [6-8]. À titre d'exemple, le pollen de bouleau et la pomme ont un allergène commun de 17 kDa qui est l'allergène majeur du pollen de bouleau (Bet v1). Parmi d'autres protéines, les **protéines de défense des végétaux** sont également responsables de réactions croisées.

Le **tableau II** montre les principales familles moléculaires qui expliquent un grand nombre de ces réactions. Les principales sont les LTP (*Lipid Transfer Protein*), les protéines PR-10 (*Protein Related-10*), les polcalcines, les protéines 7S et 11S [6-8], etc. Le risque de provoquer des symptômes sévères est en rapport avec la quantité de protéines stables. Globalement, il peut s'exprimer de la façon suivante par ordre décroissant : profilines < protéines PR-10 < LTP < protéines de stockage [7].

Nucera *et al.* [9] ont étudié la fréquence de l'hypersensibilité aux différents pneumallergènes chez 120 patients ayant des réactions indésirables aux végétaux (ayant en particulier des SAO) : 76 (63,3 %) étaient sensibilisés aux LTP, 14 (11,7 %) aux profilines et 5 (4,2 %) aux protéines PR-10. Dans le groupe des sensibilisés aux PR-10, 634 (84 %) avaient des symptômes systémiques alors que les patients sensibilisés uniquement aux profilines avaient un SAO. Dans cette étude, la grande fréquence des sensibilisations aux LTP est en accord avec les données italiennes confirmant les variations selon les variations géographiques. L'étude madrilène de González-Mancebo *et al.* [10] montre que 2 patients sur 3 patients sensibilisés aux LTP n'avaient pas de symptômes.

Au sein des familles biochimiques animales responsables de SAO, on trouve les albumines, les lipocalcines, les parvalbumines et les tropomyosines (**tableau III**).

■ Signes cliniques et diagnostic

Le système immunologique associé au tube digestif ou GALT (*Gut-associated Lymphoid Tissue*) est très développé dans la bouche et le pharynx qui sont richement vascularisés, en particulier par la veine sublinguale. Il comporte toutes les cellules immunologiquement compétentes comme les lymphocytes T et B, les cellules dendritiques, des mastocytes, les éosinophiles, etc. Dès leur arrivée dans la bouche d'un individu sensibilisé, les allergènes alimentaires sont rapidement libérés et entrent en contact avec les IgEs fixées sur les mastocytes, à l'origine de la libération d'histamine et des symptômes locaux.

1. Symptômes

Les premiers symptômes du SAO sont le prurit buccal et pharyngé, des papules et des vésicules qui ressemblent à des aphtes, un œdème des lèvres, une sensation de gonflement pharyngé. Ces symptômes apparaissent très vite, moins de quelques minutes après le contact avec l'aliment. On peut aussi observer une urticaire ou un érythème de contiguïté. Le tableau local complet est constitué en moins de 30 minutes (**fig. 1 à 4**) [1, 2].

Si le patient continue à consommer l'aliment, de nouveaux symptômes apparaissent par contact avec le reste de la muqueuse digestive : salivation, brûlures pharyngées, douleurs œsophagiennes, nausées, vomissements, diarrhée. Des



Fig. 2 : Gonflement de la lèvre inférieure avec lésions à type de papule (pomme).



Fig. 3 : Allergie à la pêche : SAO puis urticaire généralisée ?



Fig. 4 : Allergie à l'arachide : SAO puis symptômes systémiques (œdème facial, urticaire généralisée, gonflement du visage, œdème des paupières).

réactions plus sévères peuvent suivre : œdème laryngé, urticaire aiguë, bronchospasme ou même anaphylaxie.

Dans l'étude d'Ortolani [2], un œdème laryngé était enregistré 62 fois chez 262 patients (26 %), un choc anaphylactique 4 fois (1,5 %). Dans d'autres études, les symptômes graves sont plus fréquents : Kleine-Tebbe *et al.* [11] ont décrit 20 cas de SAO comportant 13 fois (69 %) une anaphylaxie aiguë sévère. Ces patients, allergiques au pollen de bouleau, développèrent une anaphylaxie après l'ingestion de produits diététiques à base de soja. Une protéine de défense PR-10 proche de Bet v1 (allergène majeur du bouleau) réagissait avec les IgEs dirigées contre le bouleau [11].

Le SAO apparaît parfois par procuration après un **baiser** donné par des personnes qui avaient consommé un aliment, embrassant un(e) patient(e) allergique à cet aliment. En général, ces patients réagissent à de très faibles quantités d'allergène : ils ont un seuil réactogène bas. La pomme, le kiwi, l'arachide ont été mis en cause [12].

2. Diagnostic positif

Face à un patient atteint de pollinose, il faut rechercher systématiquement un SAO qu'ils omettent souvent de signaler. L'interrogatoire, les PT et les dosages d'IgEs permettent de documenter l'AA. Le TPO est inutile devant un SAO chez un individu sensible aux pollens et aux aliments végétaux, mais il peut l'être quand l'aliment suspecté est d'origine animale.

La richesse de la muqueuse labiale en mastocytes est à la base du test de provocation labial (TPL) qui a pu constituer une alternative au TPO [13], mais actuellement le TPO est préférable. On a surtout défini des valeurs seuils des IgEs au-dessus desquelles les patients avaient 95 % de risque d'avoir un TPO positif, ce qui permettait ainsi d'éviter le TPO en cas de positivité des valeurs seuils.

En pratique, une histoire clinique suggestive de SAO, des PT positifs, la présence d'IgEs > 0,50 kUA/L)) suffit au diagnostic. Pour réaliser les PT, il vaut mieux utiliser les aliments frais que les extraits alimentaires commerciaux.

3. Diagnostic moléculaire

L'allergologie moléculaire permet d'optimiser le diagnostic du SAO. Les extraits naturels utilisés pour les PT et les dosages d'IgEs sont des mélanges comportant à la fois des molécules allergéniques et des molécules non allergéniques, de composition difficile à reproduire d'un lot à l'autre. Après avoir caractérisé, purifié et produit les allergènes majeurs, on peut les utiliser pour étudier le profil de

I Revues générales

sensibilisation de chaque patient par le dosage des IgEs contre ces allergènes purifiés et surtout contre les allergènes recombinants (désignés par la lettre “r”).

Il est alors possible :

- de différencier sensibilisation¹ et allergie² ;
- d’estimer la sévérité de l’allergie ;
- d’évaluer ses risques de persistance [6-8, 14].

La mise à jour régulière des bases de données sur les allergènes permet de suivre l’actualité de l’allergologie moléculaire³. Ainsi, Bet v 1 (allergène principal du bouleau), Cor a 1 (noisette), Ara h 8 (arachide) et Gly m 4 (soja) sont des **protéines PR-10**. Autre exemple, Pru p 3 (pêche), Cor a 8 (noisette), Ara h 9 (arachide), Mal d 3 (pêche), Art v 3 (armoise) sont des **LTP**.

>>> On peut citer comme exemples de diagnostic moléculaire de l’allergie les explorations d’une AA à l’arachide et à la noisette

● Arachide

Cette légumineuse possède au moins 13 allergènes moléculaires. On dispose de 5 allergènes recombinants contre lesquels on peut évaluer la capacité de fixation des IgE sériques des patients (ou IgE-réactivité). Les protéines de stockage sont Ara h 1 (viciline), Ara h 2 (conglutine) et Ara h 3 (glycinine). La **protéine PR-10** est Ara h 8. La **LTP** est Ara h 9.

Schématiquement, des IgEs contre rAra h 1 rAra h 2 – rAra h 3 (protéines de stockage stables à la chaleur et à la digestion) sont associées à des réactions allergiques sévères.

¹ État d’un individu ayant des PT et/ou des IgEs positifs mais sans symptôme clinique.

² État d’un individu ayant des PT et/ou des IgEs positifs et des symptômes cliniques après exposition à l’allergène.

³ Voir : Allergome (<http://www.allergome.org>) et Allerdata (<http://www.allerdata.com/>)

POINTS FORTS

- Le syndrome d’allergie orale est classiquement caractérisé par des symptômes buccaux et pharyngés qui apparaissent très rapidement, moins de 1 ou 2 minutes après l’ingestion d’aliments végétaux chez les patients allergique aux pollens.
- Toutefois, selon une conception extensive, ce syndrome peut être provoqué par des aliments d’origine animale (œuf, poisson, viandes).
- Le plus souvent bénin, il peut être suivi dans 10 à 15 % des cas de symptômes systémiques ou d’une anaphylaxie.
- Le diagnostic avant tout clinique est basé sur l’interrogatoire, les PT et les dosages d’IgEs.
- Le DAM permet de différencier sensibilisation et allergie, d’estimer la sévérité de l’allergie et d’évaluer les risques de persistance du SAO.
- L’éviction permet le plus souvent d’éviter le SAO mais, dans certains cas, une ITA peut être envisagée.

À l’opposé, une IgE-réactivité vis-à-vis de rAra h 8 (protéine PR-10 détruite par la chaleur et la digestion) est associée à des **symptômes mineurs de type SAO** ou même à une **absence de symptômes** [15, 16].

Une IgE-réactivité vis-à-vis de rAra h 9 (stable à la chaleur et en milieu digestif) est associée à des symptômes locaux ou sévères. Elle est souvent associée à une allergie à la pêche et aux fruits apparentés.

● Noisette

Ce fruit à coque possède un grand nombre d’allergènes, en particulier Cor a 1 (PR-10), Cor a 2 (profiline), Cor a 8 (LTP), Cor a 9 (globuline 11S), Cor a 11 (viciline) [13, 14]. Les symptômes d’allergie à la noisette sont légers (SAO), généralisés sévères (angioœdème, urticaire, asthme) à très sévères (anaphylaxie).

Les profils cliniques sont identifiables par le dosage des IgEs vis-à-vis des recombinants de la noisette : rCor a 1 et rCor a 8 :

- les IgEs contre rCor a 1 sont associées au SAO ;
- les IgEs contre rCor a 9 et rCor a 11 sont associées aux réactions généralisées ;
- les IgEs contre rCor a 8 sont observées au cours des réactions sévères.

Ces profils sont expliqués par le fait que les **profilines** (Cor a 2) ne sont pas allergisantes en milieu digestif et que les **LTP** (Cor a 8) sont thermostables et donc responsables des formes sévères.

4. Diagnostic différentiel

Les réactions d’intolérance par irritation (agrumes, fromage de Gruyère) peuvent mimer un SAO : l’enquête allergologique est négative.

■ Aliments en cause

1. Fruits et légumes

Parmi 262 individus présentant un SAO, les aliments impliqués sont : pomme (53 %), pêche (40 %), noisette (37 %),

cacahuète (35 %), abricot (23 %), amande (22 %), mais presque tous les aliments végétaux peuvent être en cause.

2. Aliments non végétaux

Les aliments autres que les fruits et les légumes sont les fruits de mer, le lait de vache, l'œuf de poule, les volailles, etc. Dans le cas des viandes de volaille, les symptômes sont souvent importants : œdème de la langue, striction pharyngée, salivation, nausées et vomissements.

■ Traitement et pronostic

L'éviction de l'aliment cru est le plus souvent proposée car le SAO est la plupart du temps bénin. Dans certains cas (pomme), l'aliment peut être consommé pelé (les protéines de défense sont présentes dans la peau) ou cuit car l'allergène est thermolabile.

Les immunothérapies par voie sublinguale et surtout orale visent à obtenir une tolérance orale de l'aliment. L'ITO, qui est du ressort d'un praticien spécialisé en allergologie alimentaire, est possible pour de nombreux aliments (arachide, lait de vache, œuf de poule, pomme, kiwi, blé, etc.). Le plus souvent très satisfaisante pour le lait et l'œuf⁴, elle peut être obtenue également, parfois partiellement, pour l'arachide, mais l'augmentation des doses réactogènes est suffisante pour éviter les réactions dues à de faibles doses d'allergène [17, 18].

⁴ 50 à 80 % des AA au lait et à l'œuf guérissent avant l'âge de 5 ans : l'ITO concerne donc les AA persistantes et sévères à ces aliments.

L'ITO peut être une option valable pour les individus ayant une AA persistante, si l'éviction ne peut être assurée ou si le patient souhaite consommer l'aliment. Ces études conduites selon les principes de la médecine fondée sur les preuves sont indispensables pour préciser les indications de l'ITO en fonction de l'âge, des symptômes cliniques, des aliments impliqués et des facteurs de risque du SAO (asthme associé).

BIBLIOGRAPHIE

1. AMLOT PL, KEMENY DM, ZACHARY C *et al.* Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy*, 1987;17:33-42.
2. ORTOLANI C, ISPANO M, PASTORELLO E *et al.* The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*, 1988;61:47-52.
3. PASTORELLO EA, INCORVAIA C, ORTOLANI C. The mouth and the pharynx. In: "Atlas on Mechanisms in Adverse Reactions to Food". C. Ortolani Ed., *Allergy*, 1995;20 (Suppl.): 41-44.
4. BIRCHER AJ, VAN MELLE G, HALLER E *et al.* IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy*, 1994;24:367-374.
5. KALOGEROMITROS D, MAKRISS MP, CHLIVA C *et al.* An internet survey on self-reported food allergy in Greece: clinical aspects and lack of appropriate medical consultation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013;27:558-564
6. BIENVENU J, ROUZAIRE P, BIENVENU F. Les allergènes moléculaires : évolution ou révolution dans le diagnostic de l'allergie. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:186-191.
7. MERCIER V. Apports et limites du diagnostic moléculaire dans la prise en charge des allergies alimentaires. *Rev Fr Allergol*, 2012;S2:s19-s26.
8. LAVAUD F. Les allergènes moléculaires : que faut-il en penser? *JIM*, 20 septembre 2012.
9. NUCERA E, MEZZACAPPA S, ARUANO A *et al.* Hypersensitivity to major panallergens in a population of 120 patients. *Postepy Dermatol Alergol*, 2015;32:255-261.
10. GONZÁLEZ-MANCEBO E, GONZÁLEZ-DE-OLANO D, TRUJILLO MJ *et al.* Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2011;21:278-282.
11. KLEINE-TEBBE J, WANGORSCH A, VOGEL L *et al.* Severe oral allergy syndrome and anaphylactic reactions caused by Bet v1-related PR-10 protein in soybean, SAM22. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110:797-804.
12. DUTAU G, RANCÉ F. Le syndrome des allergies induites par le baiser. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:80-84.
13. RANCÉ F, DUTAU G. Labial food challenge in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997;8:41-44.
14. MASSON H. L'allergologie moléculaire : intérêt et limites. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:s24-s28.
15. ASARJNOV A, GLAUMANN S, LILJA G *et al.* Peanut component Ara h 8 reflects peanuts tolerance or mild oral allergy syndrome – results from an oral peanut challenge study. *Allergy*, 2012;130:468-472.
16. KITABAYASHI T, FUJITANI S, NAKAMAURA T *et al.* Component sensitisation patterns in children with peanuts allergy. *Allergy*, 2011;66 (Suppl 94):225-226 (abstract n°551).
17. MORISSET M. Immunothérapie orale et allergie alimentaire. *Rev Fr Allergol*, 2011;51:295-300.
18. SABOURAUD-LECLERC D. L'immunothérapie au cours de l'allergie alimentaire : l'état des lieux en 2013. *Rev Fr Allergol*, 2013;53:18-29.

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

Immunologie pour le praticien

Le récepteur à l'antigène des lymphocytes T : structure, méthodes d'étude et fonctionnement (II)



O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Comme cela a été mentionné dans le chapitre précédent (*Réalités thérapeutiques en dermatovénérologie* n° 280, mars 2019), le complexe moléculaire transmembranaire constituant le récepteur antigénique des lymphocytes T (*T Cell Receptor* ou TCR) est un élément clé de l'immunité adaptative et de son caractère spécifique de l'antigène cible de la réponse. Il est étroitement associé à la molécule également membranaire CD3 et, de façon moins étroite, à la molécule CD4 pour les lymphocytes auxiliaires ou CD8 pour les lymphocytes cytotoxiques (**fig. 1**).

L'activation de l'immunité adaptative débute par la stimulation de lymphocytes T dits "naïfs" (c'est-à-dire n'ayant encore jamais été stimulés par un antigène) en général de type α/β spécifiques de l'antigène cible et qui sont essentiellement soit de type "auxiliaire" CD4+ soit de type "cytotoxique" CD8+. Elle nécessite la conjonction de 3 conditions :

- Une reconnaissance structurale, c'est-à-dire moléculaire, sur un modèle clé/serrure de l'antigène cible (en général un petit peptide, notamment issu d'un agent infectieux ou d'une cellule tumorale) par la région hypervariable du TCR du lymphocyte, grâce à l'énorme combinatoire de la machinerie génétique en amont (*cf. chapitre précédent*). Théoriquement, seuls des lymphocytes T répondant au "non-soi" restent présents après le développement du système immunitaire adaptatif au cours de la période fœtale, grâce à l'élimination précoce des lymphocytes T auto-réactifs dans le thymus fœtal probablement par un phénomène d'apoptose en particulier Fas-dépendant (*cf. infra*).

- Une "présentation" de l'antigène au TCR dans un "berceau" moléculaire adéquat qui est une molécule de membrane de type HLA soit de type I pour les lymphocytes cytotoxiques répondant notamment à des antigènes tumoraux (le HLA de type I est exprimé par toutes les cellules de l'organisme), soit de type II pour les lymphocytes auxiliaires répondant notamment aux antigènes infectieux. Dans ce second cas de figure, ce berceau est présent sur des cellules spécialisées dites présentatrices d'antigènes qui sont souvent des cellules phagocytaires ayant internalisé et découpé des molécules plus importantes en petits fragments antigéniques (phénomène de *processing*) : cellules dendritiques folliculaires dans les ganglions, cellules de Langerhans épidermiques, macrophages, mais aussi kératinocytes dans certaines circonstances, cellules qui sont seules à exprimer les molécules

HLA II. Dans d'autres cas, ce "berceau" est directement exprimé par une cellule tumorale (qui exprime HLA I comme donc toutes les cellules de l'organisme) qui est à la fois source et présentatrice d'antigène. Dans tous les cas, le lymphocyte "vérifie" que le HLA porté par la cellule présentatrice est du même groupe tissulaire que le sien et ne répond qu'en cas d'identité du groupe tissulaire (restriction antigénique : le système immunitaire est "égoïste") (**fig. 1**).

- Un second signal de co-stimulation délivré soit par des interactions récep-

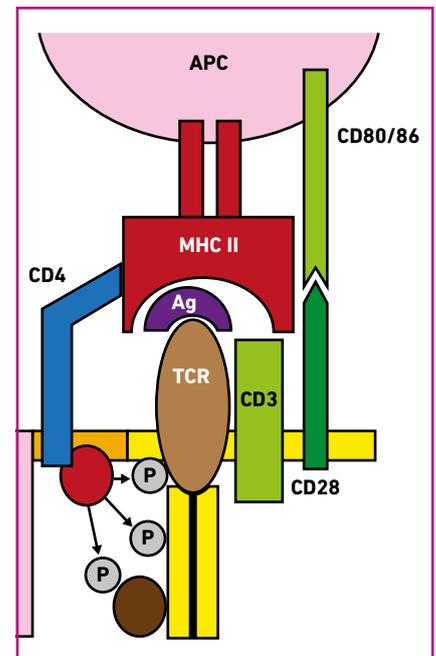


Fig. 1 : Association du récepteur des lymphocytes T (TCR) et des molécules CD3 et CD4, et mécanisme de présentation antigénique. APC : cellule présentatrice d'antigène ; MHC : molécule HLA.

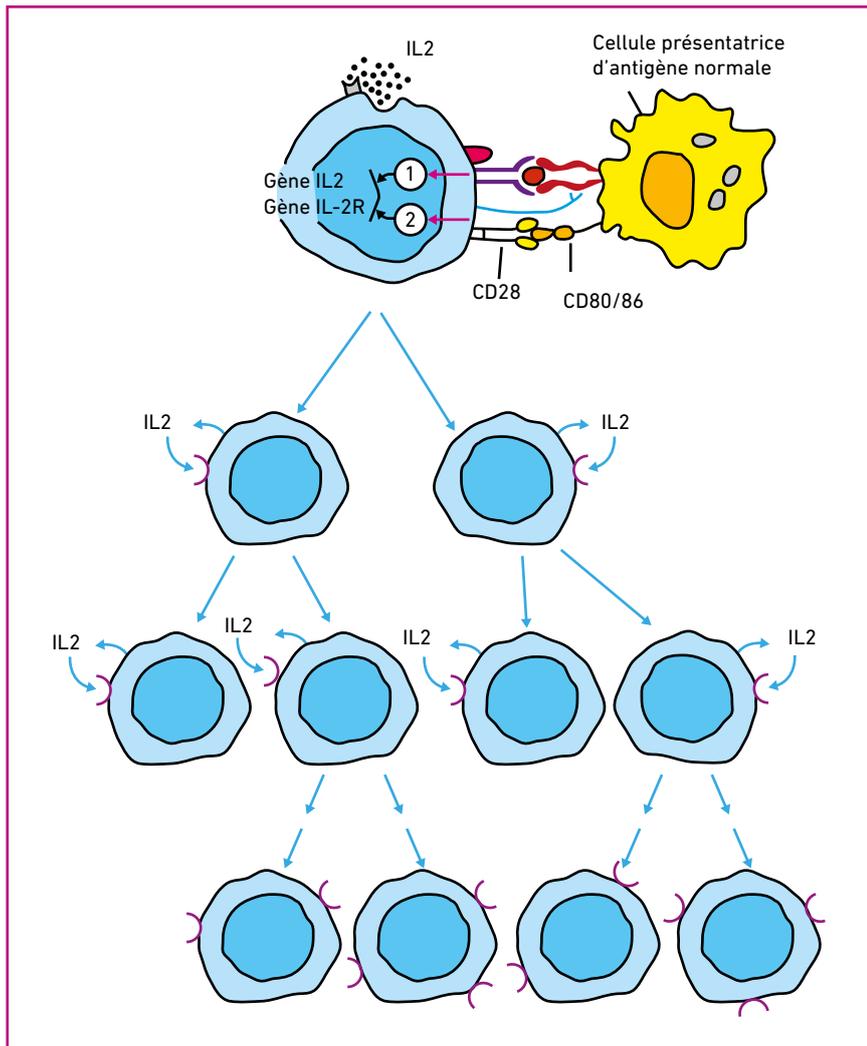


Fig. 2 : Expansion clonale après stimulation antigénique des lymphocytes T naïfs.

teur/ligand de molécules membranaires situées sur le lymphocyte, les cellules présentatrices ou du micro-environnement (par exemple CD80/CD28, CD28/B7, OX40/OX40L), soit par des molécules diffusibles (cytokines) comme IL1, IL2, IFN γ , etc.

Quand ces 3 conditions sont réunies, le lymphocyte est activé et commence à se diviser en produisant un ensemble de cellules identiques et de même spécificité antigéniques (donc clonales) : c'est le phénomène d'expansion clonale dont les conséquences vont être multiples et variables en fonction des sous-types de

lymphocytes qui vont être activés en cascade (fig. 2). Il s'agit alors de la phase effectrice de la réaction immunitaire adaptative qui, en principe, est strictement et spécifiquement dirigée contre l'antigène cible initialement reconnu : activation de cellules inflammatoires, de lymphocytes T cytotoxiques, de lymphocytes B sécréteurs d'anticorps, génération de cellules mémoires ou au contraire (notamment dans un second temps) de lymphocytes régulateurs ou suppresseurs qui vont contribuer à éteindre secondairement la réponse immunitaire quand elle n'est plus nécessaire (et que sa prolongation induite pourrait au contraire

se révéler délétère). Dans certains cas, la génération de lymphocytes régulateurs ou suppresseurs est au contraire un phénomène précoce qui empêche le développement d'une réaction efficace, ce qui induit une tolérance immunitaire qui peut être favorable ou non.

À l'inverse, la réponse immunitaire spécifique adaptative doit également pouvoir être freinée par un certain nombre de voies signalétiques spécifiques soit quand l'élimination de l'antigène cible a été obtenue (par exemple après disparition de l'agent infectieux agressif) et qu'il est souhaitable que l'expansion clonale initiale disparaisse au profit de la persistance de quelques cellules T mémoires circulantes et tissulaires qui restent en "surveillance" en cas de nouveau contact avec l'antigène (c'est le principe des vaccins), soit pour éviter le développement plus ou moins précoce de clones auto-immuns réagissant contre les antigènes du soi. Ces freins sont utilisés de façon diverse selon les circonstances et sont par exemple représentés par :

- La génération retardée de cellules régulatrices ou suppressives spécifiques de l'antigène comme cela a déjà été mentionné.

- Des systèmes de "points de contrôle" immunitaires qui mettent les cellules T au repos et diminuent leurs capacités d'activation quel que soit le stimulus antigénique. Il s'agit en général de molécules membranaires qui répondent à des ligands soit autocrines (portés par la même cellule), soit paracrines (portés par une cellule de voisinage comme des cellules présentatrices ou d'autres catégories de lymphocytes T dits "régulateurs") ; le lien établi entre la molécule "point de contrôle" et le ligand envoie alors à la cellule cible un message de mise au repos. Les systèmes de points de contrôle les mieux connus sont les couples CTLA4/B7 (plutôt actif dans les ganglions) et PD-1 (*Programmed death*)-1/PD-L1 ou PD-1/PD-L2 (plutôt actif dans les tissus). Dans certains cas,

Immunologie pour le praticien

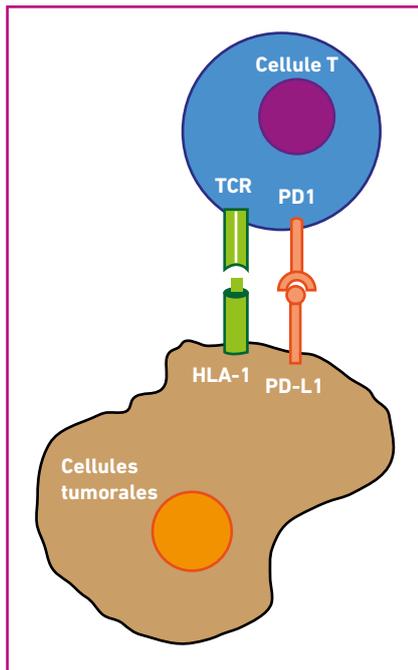


Fig. 3 : Expression de PD-L1 par les cellules tumorales et inhibition des lymphocytes T cytotoxiques antitumoraux.

ces voies parfaitement physiologiques sont dévoyées par exemple par l'expression anormale de PDL-1 par des cellules tumorales qui inhibent alors directement la réponse immunitaire antitumorale (**fig. 3**). Ces voies sont actuellement la cible de stratégies thérapeutiques d'immunothérapie très utilisées dans une vaste gamme de tumeurs (notamment le mélanome) *via* l'emploi d'anticorps monoclonaux anti-CTLA4, anti-PD1 ou encore anti-PD-L1 qui bloquent ces systèmes et donc libèrent l'immunité adaptative de ces freins, au risque de créer des phénomènes auto-immunitaires qui sont les principaux effets aderses de ces traitements. Dans d'autres cas, au contraire, le but du traitement est de stimuler les lymphocytes régulateurs pour induire un état de tolérance immune par activation de ces freins.

- Des voies signalétiques qui induisent une apoptose (suicide cellulaire programmé) des lymphocytes T après leur

activation antigénique quand celle-ci n'est plus nécessaire afin de reverser l'expansion clonale et de ne laisser persister que quelques cellules mémoires. Là encore, il s'agit de molécules membranaires répondant à des ligands auto-crines ou paracrines tels que le couple Fas/Fas ligand dont les perturbations pourraient jouer un rôle dans des affections caractérisées par une accumulation lymphocytaire (plus qu'une authentique prolifération) comme le mycosis fongoïde dans lequel des mutations inactivatrices de Fas ont été identifiées à plusieurs reprises

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

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 12

Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 51 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Elle n'a jamais vécu outre-mer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle est à 100 % intérieure et ses loisirs ensoleillés sont modérés. Elle a été opérée d'un mélanome de type SSM niveau III 0,7 mm du dos il y a 2 ans. Elle revient en consultation pour un contrôle systématique après avoir interrompu sa surveillance depuis 1 an et demi. À l'interrogatoire, elle n'a rien rapporté d'anormal depuis sa dernière consultation. L'examen systématique corps entier ne retrouve pas de signe de récurrence ou de dissémination du mélanome antérieurement traité.

En revanche, l'attention est attirée par l'examen dermoscopique d'une lésion de l'hypochondre gauche présentée sur la **figure 1**.

Interrogée sur cette lésion, la patiente rapporte qu'elle l'a vu apparaître il y a environ 1 an : elle est survenue apparemment en peau saine, sans lésion préalable qu'elle aurait pu remarquer. Cette papule de 9 mm de diamètre n'est pas douloureuse, pas prurigineuse, elle n'a jamais saigné, elle est ferme sans être dure à la palpation. Elle n'a pas grandi en taille ou en épaisseur récemment.

L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) de cette lésion est présenté sur la **figure 2**.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?



Fig. 1.



Fig. 2.

Fiche pratique



Fig. 3.

Solution

Quel est votre diagnostic ? (fig. 3)

Cette lésion est récente, elle survient dans un contexte d'antécédent personnel de mélanome et, même si la patiente n'y avait pas particulièrement porté attention, elle est suspecte dermoscopiquement, ce qui contraste avec l'examen clinique à l'œil nu qui objective une papule monochrome symétrique à bords réguliers, légèrement squameuse, à surface un peu "graisseuse", qui pourrait être compatible avec un nævus tubéreux achromique traumatisé ou une kératose séborrhéique irritée (fig. 1). En effet, cette lésion – qui aura, comme il se doit, fait l'objet d'un examen dermoscopique systématique – présente un patron vasculaire atypique ainsi que des lignes blanches brillantes et des micro-ulcérations.

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Un examen histopathologique de la lésion (retirée avec marges courtes avec fermeture de la perte de substance sans plastie et avec une suture dans l'axe des lignes de drainage lymphatique) s'impose avec, pour première hypothèse diagnostique, celle d'un mélanome achromique.

L'examen histopathologique confirmera le diagnostic d'un **mélanome inclassable de niveau IV et de 2,2 mm** d'épaisseur micrométrique. Le bilan d'extension sera négatif et la biopsie du ganglion

sentinelle négative. La recherche d'une mutation génétique prédisposant au mélanome reviendra négative.

La patiente est toujours en rémission complète après 11 ans et demi.

Commentaires

Sur la dermoscopie en polarisation + immersion (fig. 4), on observe :

- un fond rosé de la lésion avec toutefois une zone à fond légèrement brun bleuté (**dans le cercle brun**) ;
- des lignes blanches brillantes ("chrysalides"), d'épaisseur et de taille variables (**flèches jaunes**), constituant une "clé blanche" du diagnostic d'une lésion achromique suspecte de malignité ;
- des ulcérations recouvertes d'une croûte fibrino-cruorique, reconnaissables à leurs limites très nettes et à leur couleur brune (**flèches bleues**), et qui constituent aussi une clé diagnostique en faveur d'une lésion achromique suspecte de malignité ;
- la présence de zones à fond rose blanchâtre parcourues de fines télangiectasies encore appelées "zones rouge laiteux" (**dans le cercle rouge**), ce qui constitue 1 des 3 définitions possibles d'un patron vasculaire atypique ;
- la présence de "vaisseaux linéaires et irréguliers" (**flèches violettes**) de forme serpentine avec angulations multiples et un calibre parfois variable sur leur trajet, ce qui constitue une autre des 3 définitions possibles d'un patron vasculaire atypique ;
- la présence d'un "polymorphisme vasculaire" qui se traduit par la présence, au sein d'une même lésion, de plus de 2 types morphologiques de vaisseaux et qui constitue la 3^e définition possible d'un patron vasculaire atypique. Ici s'associent des vaisseaux linéaires et irréguliers (**flèches violettes**), des vaisseaux en forme de virgule (**flèches orange**), des vaisseaux en points et globules (**flèches vertes**) ;
- enfin, on note une tache bleutée sans structure (**dans le cercle bleu**) qui, associée au fond brun bleuté (**dans le cercle brun**), évoque la présence de pigment (on parle de "restes de pigmentation") dans la tumeur, ce qui oriente vers le diagnostic des tumeurs malignes pigmentogènes.

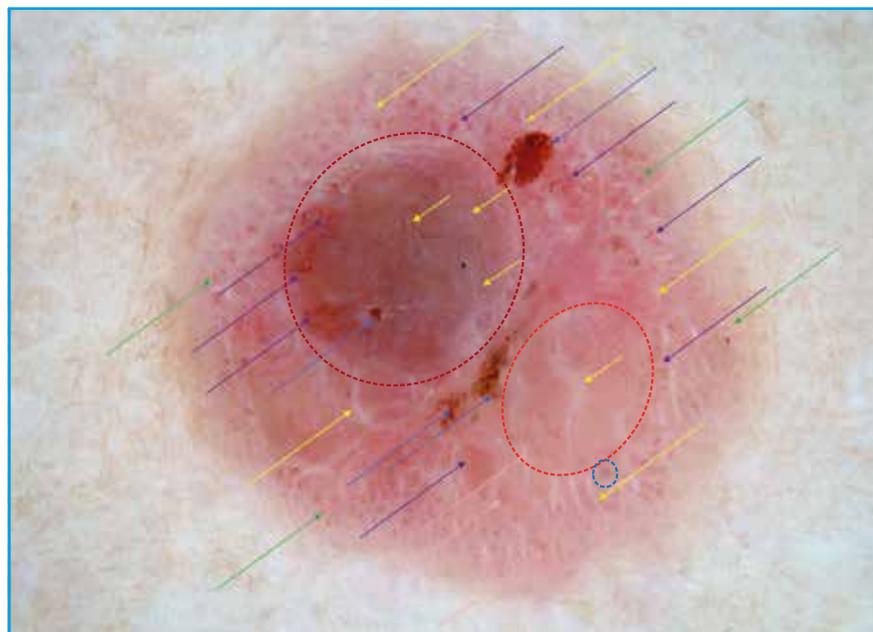


Fig. 4.

Ces éléments sont très évocateurs d'une tumeur cutanée maligne (ulcération + une "clé blanche" + patron vasculaire atypique dans ses 3 définitions possibles). La présence de pigment ("restes de pigmentation") permet de suspecter plus

particulièrement l'une des 3 tumeurs achromiques souvent partiellement pigmentées en dermoscopie : le carcinome basocellulaire, la maladie de Bowen et, bien sûr, le mélanome. Dans ce cas particulier, le mélanome est le diagnostic

le plus vraisemblable car la maladie de Bowen n'est pas aussi nettement papuleuse et les carcinomes basocellulaires de petite taille n'ont, en général, pas un patron vasculaire atypique mais plutôt des vaisseaux arborescents (*cf. fiche n° 6*).

Le diagnostic dermoscopique des tumeurs achromiques malignes

L. THOMAS

Service de Dermatologie,
Centre hospitalier Lyon Sud,
Université Lyon 1,
Centre de recherche sur le cancer de LYON.

La dermoscopie reflète l'anatomie, les propriétés optiques de la peau et des chromophores qui y sont inclus, c'est ainsi que la présence de mélanine dans la peau ou les annexes va composer des patrons dermoscopiques pigmentés qui ont été abordés dans toutes les fiches précédentes de cette série.

Mais il existe d'autres chromophores naturels dans la peau qui ont aussi une traduction dermoscopique : ce sont la kératine (blanche et translucide quand elle est "vivante", orangée quand elle "morte", et blanche et opaque lorsqu'elle est "en desquamation"), le sébum (orange), le sérum (orange) et l'hémoglobine.

L'hémoglobine intracellulaire apparaît rouge alors qu'elle apparaît brune ou noire lorsqu'elle est extracellulaire.

Avec cette fiche sur le diagnostic dermoscopique des tumeurs achromiques malignes s'ouvre le chapitre des patrons vasculaires appréciés par la présence d'hémoglobine intracellulaire dans les structures vasculaires cutanées visibles en transparence.

■ Anatomie

Un préambule anatomique est indispensable si l'on veut bien comprendre le cheminement diagnostique dermoscopique devant une lésion cliniquement achromique :

– sauf dans les tumeurs ou malformations vasculaires ("angiomes"), les vaisseaux observés en dermoscopie ne sont pas partie constituante de la tumeur observée mais sont au contraire soit des vaisseaux normaux de la peau déformés ou modifiés par la présence de la tumeur (*cf. fiche de dermoscopie n° 13*), soit des néo-vaisseaux présents dans la stroma-réaction tumorale et en constituant le microenvironnement vasculaire ;

– en conséquence, les images dermoscopiques vasculaires ne sont, dans la plupart des lésions achromiques – et singulièrement dans les lésions cutanées malignes épithéliales, mélaniques et conjonctives – que le reflet indirect des contours de la tumeur et de son potentiel à susciter un phénomène de néovascularisation et non un effet direct de la présence des cellules tumorales elles-mêmes ;

– c'est ainsi que l'observation des structures vasculaires, constituée généralement de symptômes non spécifiques et peu discriminants sur le plan nosologique, ne pourra donner qu'une appréciation indirecte de la nature tumorale.

C'est donc bien souvent vers une liste de diagnostics différentiels possibles, plutôt que vers un diagnostic étiologique unique, que va nous entraîner cette analyse sémiologique.

Dans cette première fiche (n° 12), nous aborderons uniquement les éléments sémiologiques "généralistes" orientant vers le diagnostic de pathologie cutanée maligne et devant systématiquement conduire à une biopsie. Dans la prochaine fiche (n° 13), nous aborderons certains aspects vasculaires plus évocateurs de telle ou telle lésion (ou groupe nosographique de lésions), qu'elle soit maligne ou bénigne.

En règle générale, les signes vasculaires envisagés dans ce chapitre sont principalement liés à la néo-vascularisation tumorale alors que les signes vasculaires que nous étudierons dans la prochaine fiche sont plus liés à l'impact de la tumeur sur les structures vasculaires physiologiques de la peau.

■ Technique dermoscopique

Il est important de noter que les modalités d'examen modifient de manière importante les éléments sémiologiques observés, en particulier en cas de

Fiche pratique

tumeur achromique. Le chromophore étant intravasculaire et les vaisseaux compressibles, l'examen dermoscopique devra s'attacher à modifier le moins possible les structures vasculaires en exerçant soit aucune pression (dermoscopie sans contact et en lumière polarisée), soit, en dermoscopie de contact, le moins de contrainte mécanique possible sur la lésion en utilisant un gel d'immersion épais type gel d'échographie (non coloré) ou gel hydroalcoolique suffisamment visqueux (Pural). En outre, la plupart des lésions achromiques étant papuleuses, il faudra prêter une attention particulière à la pression exercée par l'outil sur la zone la plus en relief afin de ne pas y masquer les signes vasculaires.

L'une des clés diagnostiques pour le patron vasculaire dermoscopique malin étant la présence de lignes blanches brillantes, l'usage d'un dermoscope à lumière polarisée, en contact ou sans contact, est indispensable à une bonne analyse sémiologique des tumeurs cutanées achromiques.

L'examen dermoscopique se fera enfin sous différents angles d'observation afin de mieux apprécier l'aspect tridimensionnel de la répartition des structures vasculaires au sein de la lésion et d'en observer toutes les caractéristiques géométriques.

La prise de photodermoscopies de qualité des tumeurs achromiques, notamment pour leur usage en télé-médecine, ne peut se faire qu'en combinant contact avec faible appui + immersion dans un gel épais + polarisation.

Le tableau dermoscopique "généraliste" vasculaire "malin"

Le tableau vasculaire généraliste malin (on devrait dire "suspect de malignité") est non spécifique et commun à toutes les tumeurs cutanées malignes primi-

tives (mélanome, carcinome spinocellulaire, carcinome basocellulaire avancé, carcinome neuroendocrine, tumeur annexielle maligne avancée,

sarcome, etc.) et secondaires (métastase quelle que soit la nature de la tumeur primitive) et à une tumeur bénigne, le granulome pyogénique (ou



Fig. 5.



Fig. 6.

“botryomycome”). Il est constitué de 3 “clés diagnostiques” et de 3 patrons vasculaires possibles. Leur association est fréquente mais la présence indivi-

duelle de chacune des clés et de chacun des 3 patrons vasculaires atypiques est suffisante pour soulever l’hypothèse d’une tumeur achromique maligne et

donc conduire à une biopsie/exérèse pour examen histopathologique.

1. Les deux “clés blanches”

Elles ne sont pas vasculaires mais tissulaires. La présence de l’une ou l’autre suffit à rendre une lésion cliniquement achromique dermoscopiquement suspecte de malignité.

● Les lignes blanches brillantes (“chrysalides”)

Ces lignes blanches brillantes, parfois appelées “chrysalides”, ne sont observables qu’en lumière polarisée. Elles participent à l’image de dépigmentation pseudo-cicatricielle observée sur les lésions mélaniques régressives (cf. fiches n° 3, 6 et 10) et dans le dermatofibrome (cf. fiche n° 8). Elles traduisent une fibrose dermique, elles peuvent donc être traumatiques mais elles sont bien souvent le signe des remaniements inflammatoires péri-tumoraux observés dans les tumeurs malignes (fig. 5 à 7).

● Les cercles blancs

Ces cercles blancs traduisent la présence d’une hyperkératose tubulaire le long des annexes pilaires observée “d’au-dessus”, ce qui explique leur forme dermoscopique. Ils sont observés dans les carcinomes spinocellulaires, en général à un stade plutôt précoce de leur développement (fig. 7 et 8).

2. La clé “ulcération”

La présence d’une ou de multiples érosions/ulcérations, parfois de très petite taille, sur une lésion elle-même maculeuse ou papuleuse mais très peu étendue, est un signe non spécifique mais évocateur de malignité. Elles se caractérisent en dermoscopie par leurs limites très nettes et leur couleur brune (fibrino-cruorique), orange (sérum) ou rouge (récente) (fig. 9 à 11). Parfois, le saignement qui s’en échappe se mélange au liquide d’immersion (fig. 12).

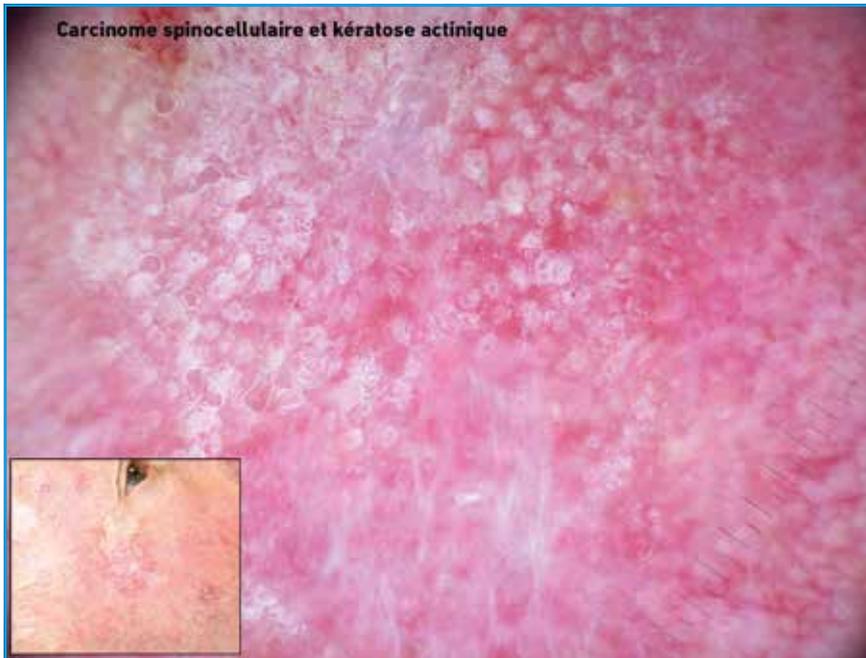


Fig. 7.

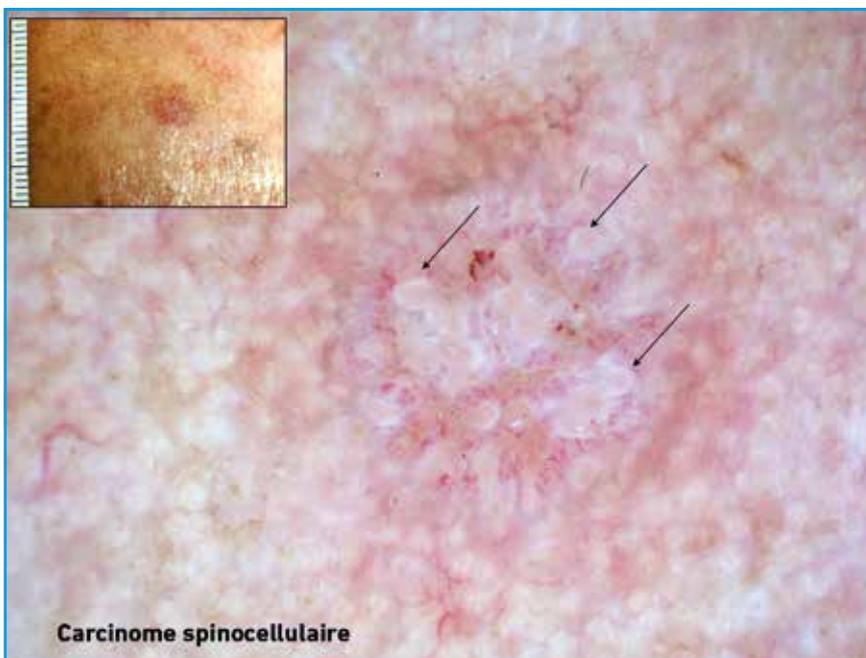


Fig. 8.

Fiche pratique

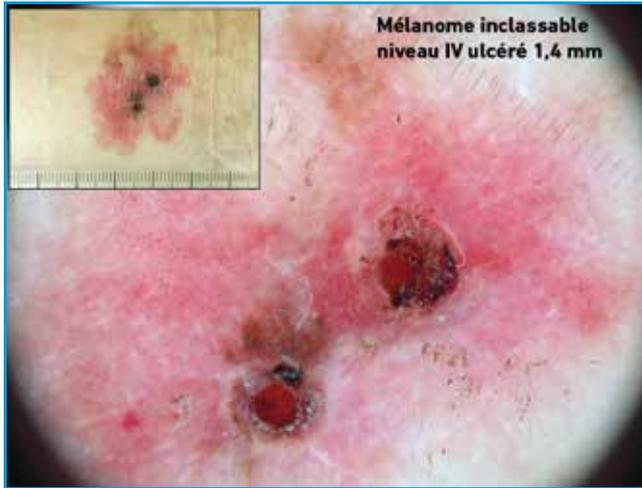


Fig. 9.



Fig. 10.



Fig. 11.



Fig. 12.

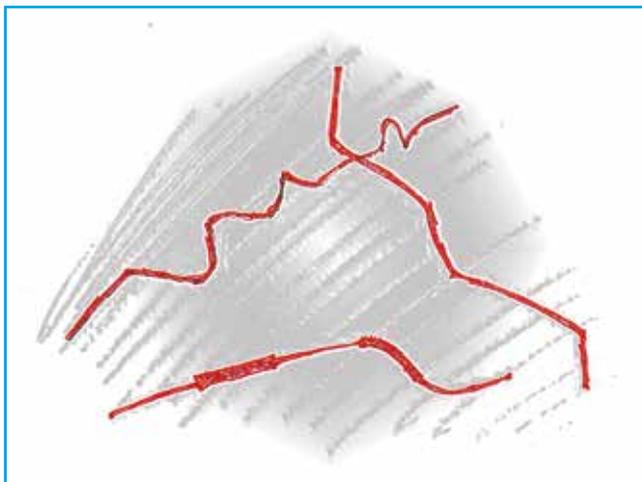


Fig. 13.

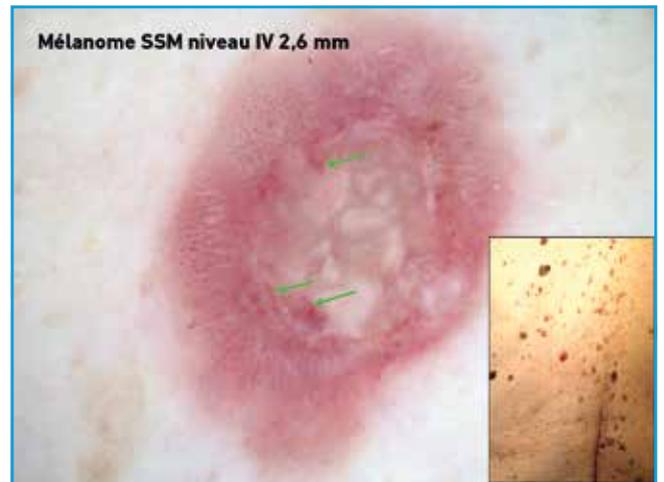


Fig. 14.



Fig. 15.



Fig. 16.

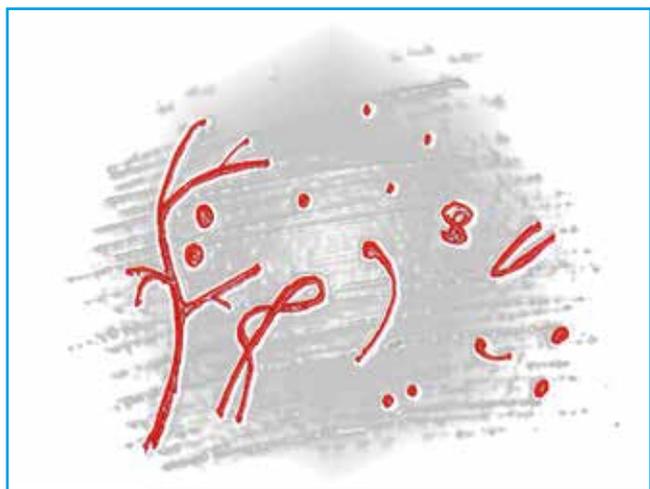


Fig. 17.



Fig. 18.



Fig. 19.

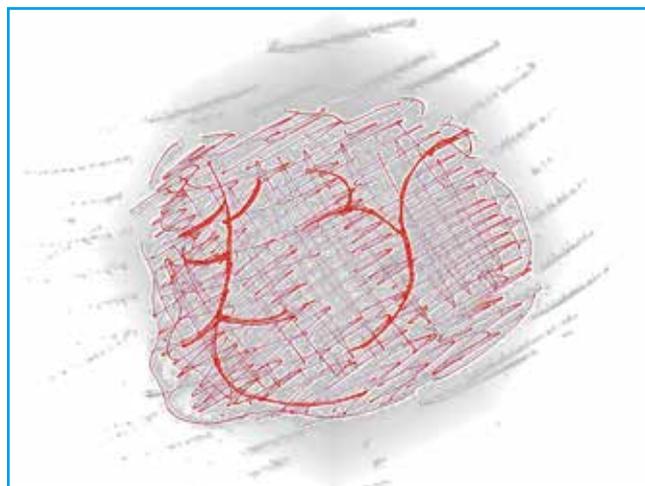


Fig. 20.

Fiche pratique

3. Les trois patrons vasculaires atypiques

Dans les tumeurs cutanées achromiques, le dessin des parcours vasculaires va permettre de repérer des structures vasculaires physiologiques bien souvent modifiées par la présence de la tumeur (cf. fiche n° 13) et des aspects (néo-) vasculaires pathologiques suspects de malignité. Ces 3 patrons vasculaires atypiques ne sont pas spécifiques d'un type tumoral et peuvent être observés dans le granulome pyogénique qui est donc dermoscopiquement totalement indistinguable d'une tumeur maligne. Leur présence est parfois combinée au sein d'une même tumeur suspecte mais

la présence d'un seul des 3 suffit à suggérer la malignité.

- **Les vaisseaux linéaires et irréguliers ("serpentins")**

Ces vaisseaux ont 2 caractéristiques morphologiques : leur parcours sinueux, serpentifère avec angulations multiples et leur calibre pouvant varier le long de leur trajet (fig. 13 à 16). Il s'agit de néo-vaisseaux intra- et péri-tumoraux.

- **Le polymorphisme vasculaire**

La présence de différents types vasculaires "physiologiques" (cf. fiche

n° 13) – points et globules, glomérules, en épingle à cheveu, arborescents, en forme de virgule ou à fortiori "pathologiques" (linéaires et irréguliers : "serpentins") – en nombre élevé, en règle à partir de 3, constitue un second critère vasculaire de suspicion de malignité (fig. 17 à 19).

- **Les zones rouge laiteux**

Il s'agit de zones présentant plusieurs tons de rose avec un voile blanchâtre lui-même d'intensité variable. Ce voile blanchâtre est le plus souvent parcouru de fines téléangiectasies comme l'objectivent les figures 20 à 25.



Fig. 21.



Fig. 22.



Fig. 23.



Fig. 24.

POINTS FORTS

- Les **lésions cutanées achromiques** sont de diagnostic étiologique difficile et l'**examen dermoscopique permet généralement d'évoquer une liste de diagnostics différentiels** plutôt qu'une hypothèse unique.
- Devant une lésion achromique, **2 "clés blanches" (les cercles blancs et les lignes blanches brillantes)** et la **présence d'ulcération(s)** doivent être recherchés et leur présence définit une **lésion suspecte de malignité**.
- La présence d'un seul des **3 patrons vasculaires atypiques – zone rouge laiteuse, polymorphisme vasculaire** (plus de 2 types de vaisseaux dans une seule lésion), présence de **vaisseaux linéaires et irréguliers ("serpentins")** – définit également une lésion suspecte.
- La présence dermoscopique, au sein d'une lésion cliniquement achromique, de **"restes de pigmentation"** orientera plutôt vers un mélanome, un carcinome **basocellulaire** (ou annexiel) ou une maladie de **Bowen**.
- La présence de **cercles blancs** orientera vers un carcinome **spinocellulaire**.
- Le **granulome pyogénique** est dermoscopiquement **indistinguable d'une tumeur maligne** et son examen anatomopathologique est fortement recommandé.



Fig. 25.

Les signes orientant vers un diagnostic étiologique "plus resserré"

Comme nous l'avons vu, les patrons vasculaires atypiques et 2 des 3 "clés" ne sont pas spécifiques, aussi certains éléments supplémentaires permettront par-

fois de restreindre la liste des diagnostics différentiels possibles.

1. Les "restes de pigmentation"

Alors que la lésion apparaît cliniquement achromique, il est parfois possible, comme dans le cas introductif, que la dermoscopie objective des zones discrètement pigmentées en brun, noir ou bleu. On parle improprement de "restes" de pigmentation alors que la dermoscopie n'est pas un examen dynamique et qu'il est impossible de savoir si la lésion a été antérieurement davantage pigmentée.

Dans ces cas, le diagnostic devra envisager plutôt :

- un mélanome ;
- un carcinome basocellulaire ;
- une maladie de Bowen ;

– certaines tumeurs annexielles sudorales.

Dans le mélanome, cette pigmentation n'a généralement pas de disposition spécifique (*fig. 5*) mais elle peut, rarement, reproduire des éléments sémiologiques évocateurs (*fig. 26*). Elle peut traduire, par sa couleur bleue, la profondeur de la lésion (*fig. 24*) et, dans certains cas, elle est granuleuse, traduisant une mélanophagie (*fig. 27*).

Dans le carcinome basocellulaire et les tumeurs annexielles, la présence de globules ou de nids ovoïdes gris bleuté ou d'images foliacées (ou digitées) sera évocatrice (*cf. fiche n° 6*).

Dans la maladie de Bowen, la présence de points gris disposés en lignes, souvent

Fiche pratique



Fig. 26.



Fig. 27.

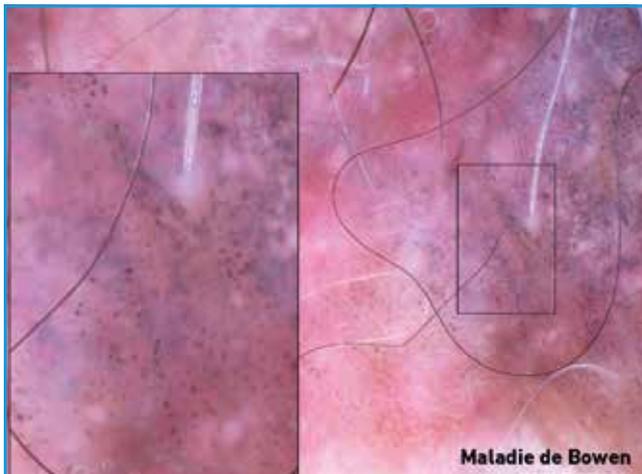


Fig. 28.



Fig. 29.



Fig. 30.



Fig. 31.

I Peau et lasers

Laser, EBDs et risque oculaire



B. PUSEL¹, H. CARTIER², T. FUSADE³

¹ Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENCE.

² Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

³ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

Un article récent fait pour la première fois mention de dégâts cornéens associés à l'apparition d'un astigmatisme incomplètement résolutif après un traitement adapté, survenu lors de séances d'ultrasons focalisés dans le cadre d'un traitement de la zone périorbitaire [1]. Si la cause semble être une erreur de manipulation, la publication de cet effet secondaire doit nous rappeler la nécessité d'une sécurité oculaire systématique pour le patient, précaution qui ne concerne désormais plus uniquement les lasers à émission photonique.

En 2009, selon une étude de l'ISAPS (*International Society of Aesthetic Plastic Surgery*), le nombre d'actes esthétiques pratiqués dans le monde au cours de l'année a été évalué à 17 millions ; 13 % seraient des épilations par laser. Cela revient à dire que 2,2 millions d'actes nécessitant un laser épilatoire ont été effectués sur ces 12 mois.

Pourquoi parler de l'épilation laser ? Parce que la plupart des publications évoquant une atteinte oculaire concernent une épilation laser de la région périorbitaire.

Une revue de la littérature recense toutes les complications oculaires survenues entre 1985 et 2012 avec l'épilation laser et, en premier lieu, avec le laser Nd:Yag (en raison de sa capacité à pénétrer profondément les tissus et d'une possible interaction avec la pigmentation rétinienne), puis avec les lasers diode et alexandrite. L'usage de lasers vasculaires, de lasers fractionnés ablatifs ou de relissage, et d'IPL (lumière intense pulsée) a également été retrouvé [2].

L'analyse des 21 cas (PubMed) révèle tout d'abord que l'atteinte oculaire se manifeste immédiatement au cours ou à la fin de la procédure. Dans 13 cas sur 21 (62 %), la protection oculaire était absente ou retirée pour permettre de traiter une zone proche de l'œil, couverte par une coque de protection. Il avait été demandé au patient de fermer les yeux, mais les paupières sont trop fines pour fournir une protection suffisante comme cela a été démontré [3].

Une coque de protection adaptée n'est cependant pas synonyme de sécurité totale. Des dégâts oculaires ont été constatés avec des coques externes ou de contact cornéen métalliques avec des lasers de type CO₂ (10600 nm) – dégâts dus à une transduction de la chaleur au cours de la séance en raison de passages répétés et d'un refroidissement insuffisant, dans une zone anatomique particulièrement fine – ou de l'utilisation de coques en matière plastique inadaptées [4].

Enfin, il ne faut pas négliger la possibilité d'une atteinte cornéenne superficielle causée par une agression de type mécanique (coques métalliques de contact cornéen) ou chimique (topique anesthésique mal nettoyé utilisé dans le cadre d'un traitement des paupières par laser fractionné par exemple).

Une atteinte oculaire doit être évoquée dès l'apparition de signes cliniques tels qu'une douleur oculaire, des troubles de la vision et un érythème conjonctival qui sont autant de signes d'alerte.

Les atteintes ophtalmiques peuvent être mineures à sévères :

- atteinte de la cornée allant de simples érosions à des effractions véritables ;
- troubles de la vision : astigmatisme, atteinte de l'iris avec possible cataracte ;
- atteintes de la rétine, particulièrement sensible aux lasers dans le visible et infrarouges (400-1400 nm), pouvant être à l'origine de complications définitives voire de cécité.

Quels que soient les dommages potentiels, la prise en charge doit faire appel en urgence à la compétence d'un ophtalmologue et ne doit en aucun cas être différée.

S'il est primordial de prendre en compte la protection du patient, il ne faut pas négliger la protection oculaire du médecin ou de toute autre personne présente dans la salle de laser au moment du traitement. Aucune publication ne rapporte d'incident survenu chez un médecin lasériste ou chez une personne présente dans une salle de traitement laser. Une exposition accidentelle de l'œil du praticien est moins probable que celle d'un patient. En effet, elle ne pourra se produire qu'en cas de réflexion par un support réfléchissant ou encore de regard porté directement vers le faisceau sans protection, mais mieux vaut prévenir que guérir...

L'absence de port de lunettes étant une faute professionnelle, le port de lunettes inadaptées peut cependant constituer une prise de risque méconnue. Il convient donc de faire quelques rappels

de base concernant les lunettes de protection, qui sont définies par deux paramètres essentiels : la densité optique et la longueur d'onde filtrée.

En règle générale, les caractéristiques de filtration sont indiquées sur le verre ou la monture.

>>> **La densité optique (OD)** est la mesure du rapport entre le rayonnement transmis et le rayon incident émis par le laser. Elle varie selon un mode logarithmique. Ainsi, une OD de 2 laisse passer 1 % de l'énergie laser et une OD de 4 en laisse passer 0,0001 %.

Le choix de la densité optique des lunettes filtrantes dépend en grande partie du laser auquel elles sont attribuées. Le principe du filtre est d'atténuer la lumière et de diminuer l'énergie qui arrive sur l'œil à des valeurs ne provoquant pas de lésion. Attention, lors des changements de lasers d'une même technologie, il conviendra de vérifier que l'OD requise pour le nouveau laser est la même ou qu'elle est inférieure à celle de

l'ancien. Si ce n'est pas le cas, il faudra alors remplacer aussi les lunettes.

>>> **La longueur d'onde filtrée** : un filtre optimisé pour une longueur d'onde (LO) laser sera souvent moins efficace sur une autre LO voire pas du tout, raison pour laquelle les lunettes doivent être adaptées à chaque laser. Il faut se méfier de la couleur voisine de 2 lunettes filtrantes qui peuvent avoir des capacités de filtration très différentes.

■ Conclusion

L'utilisation d'un laser ou d'un appareil de type EBDs dans une indication médicale ou cosmétique constitue une demande fréquente de consultation qui conduit à un acte thérapeutique ne devant en aucun cas déroger aux mesures de protection oculaire du patient. Elle nécessite une observance rigoureuse des règles de sécurité, une formation adaptée et une réactivité immédiate en cas d'incident. Il en va également de la responsabilité médicale de savoir récu-

ser certains actes comme l'épilation laser de la région sous-sourcilière ainsi que le recommande depuis des années le Groupe Laser de la SFD.

BIBLIOGRAPHIE

1. KYUNG JUNG S, YANG SW, SOO KIM M *et al.* Corneal stromal damage through the eyelid after tightening using focused ultrasound. *Can J Ophthalmol*, 2015;50:e54-e57.
2. HUANG A, PHILLIPS A, ADAR T *et al.* Ocular injury in cosmetic laser treatments of the face. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2018;11:15-18.
3. LIN CC, TSENG PC, CHEN CC *et al.* Iritis and pupillary distortion after peri-orbital cosmetic alexandrite laser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011;249:783-785.
4. JALIAN HR, JALIAN CA, AVRAM MM. Common causes of injury and legal action in laser surgery. *JAMA Dermatol*, 2013;149:188-193.

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

Crème ultra-réparatrice** ANTI-MARQUES

- MARQUES RÉSIDUELLES
- POST-ACTES DERMATOLOGIQUES SUPERFICIELS

*Brevet déposé **des couches superficielles de la peau

A-DERMA
AVOÏNE RHEALBA®

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE



EPIHELIALE A.H DUO

Cas clinique

Faciès léonin chez un patient de 53 ans

→ **C. LEPELLETIER**
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Observation

Un patient de 53 ans consultait en dermatologie pour un érythro-œdème fébrile du visage (**fig. 1**). Il rapportait depuis 6 mois la survenue d'épisodes d'érythro-œdème fébriles fluctuants du visage et de la partie supérieure du tronc, allant parfois jusqu'à l'érythrodermie. Le premier épisode était survenu 24 heures après la prise de Bactrim. Ces

épisodes survenaient par poussées de quelques jours, de rémission spontanée, mais un fond érythémateux permanent s'installait ainsi qu'un faciès léonin (**fig. 2**). Il existait lors des poussées des troubles du transit à type de douleurs abdominales et de diarrhées, ainsi que des sueurs profuses.

L'hypothèse d'une toxidermie à type de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) au Bactrim avec récurrences subintrantes avait initialement été proposée, mais il n'y avait pas d'adénopathies, pas d'anomalies de la formule sanguine, pas de cytolysé hépatique, et

la biopsie cutanée répétée à 2 reprises était subnormale (discrets remaniements inflammatoires non spécifiques). Les autres hypothèses évoquées étaient un lymphome angio-immunoblastique, une dermatomyosite paranéoplasique, éventuellement une maladie de Still atypique ou un syndrome de Sézary. Il n'existait toutefois pas d'adénopathies superficielles ou profondes, l'immunophénotypage lymphocytaire était normal, il n'y avait pas d'auto-immunité, la ferritine glycosylée était normale. Il existait en revanche, au scanner thoraco-abdomino-pelvien, un foie multinodulaire et de multiples nodules pulmonaires.



Fig. 1.

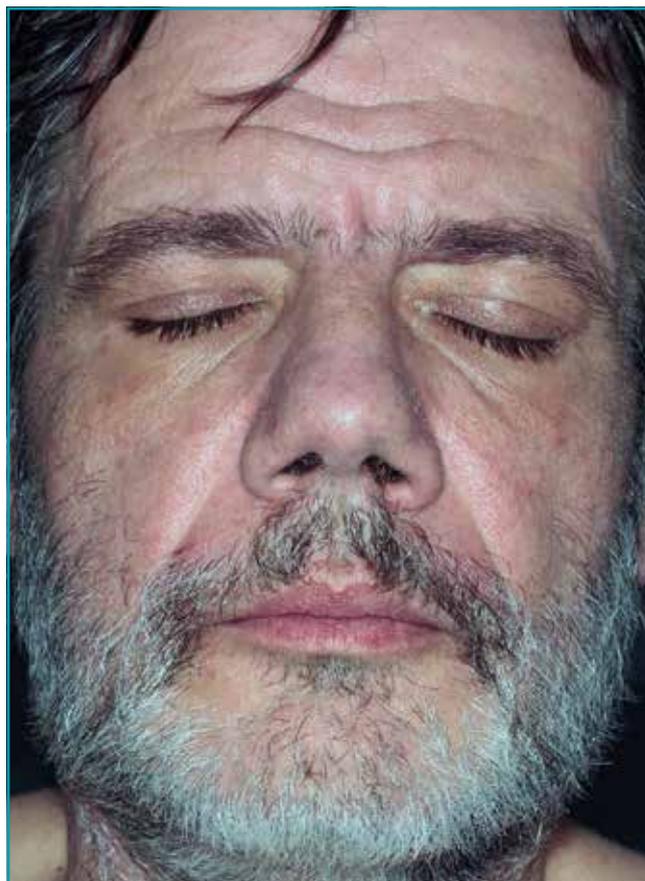


Fig. 2.

Quel autre diagnostic expliquant le tableau évoquez-vous et comment confirmer ce diagnostic ?

1. Réponse

Il s'agissait d'un **syndrome carcinoïde**, confirmé par le dosage de 5HIAA urinaire et de la sérotonine plasmatique, qui étaient très élevés. La biopsie d'un nodule pulmonaire confirmait qu'il s'agissait d'un carcinome pulmonaire neuroendocrine. Un traitement spécifique par sunitinib et analogues de la somatostatine était introduit. Sur le plan symptomatique, un traitement par ondansétron permettait une rapide amélioration avec régression des *flushes* et des diarrhées.

2. Discussion

Nous avons raisonné à partir du faciès léonin, qui correspond à une infiltration dermique diffuse du visage. Celui-ci a historiquement été décrit dans les lèpres lépromateuses, mais doit également faire évoquer les pathologies suivantes : syndrome de Sézary, scléromyxœdème et autres maladies de surcharge, syndrome

carcinoïde, pachydermatopériostose, leishmaniose (liste non exhaustive). L'association du faciès léonin aux *flushes* prolongés et aux diarrhées nous a fait évoquer le diagnostic de syndrome carcinoïde.

Le syndrome carcinoïde correspond aux manifestations cliniques liées à la libération de substances bioactives par une tumeur carcinoïde. Il n'est présent que chez 2 à 5 % des patients atteints de tumeur carcinoïde et est fréquemment en lien avec la masse tumorale. Les symptômes évocateurs de syndrome carcinoïde sont des *flushes* cutanés, une diarrhée motrice, des sueurs profuses, une tachycardie. De la fièvre peut être présente même si elle est rarement rapportée. Ces *flushes* peuvent être prolongés et durer plusieurs jours, comme c'était le cas chez notre patient. Des *flushes* violacés, voire cyanotiques, associés à un œdème du visage, des télangiectasies et une injection conjonctivale sont également rapportés. Ces manifestations peuvent aboutir à un syndrome sclérodermiforme, qui prédomine souvent sur le haut du corps, et à des tableaux de pseudo-rhinophyma, voire de faciès léonin.

Le diagnostic repose sur le dosage de 5HIAA urinaire sur 24 heures et sur celui de la sérotonine plasmatique. Un diagnostic précoce permet d'éviter l'évolution vers les complications potentiellement mortelles du syndrome carcinoïde : bronchospasme, cœur carcinoïde, crise aiguë carcinoïde au cours d'une anesthésie générale.

Le traitement est celui de la tumeur neuroendocrine. L'ondansétron peut être utile à visée symptomatique.

Conclusion

L'association d'un syndrome sclérodermiforme ou d'un faciès léonin avec un érythème évoluant par poussées, même prolongées, doit faire évoquer un syndrome carcinoïde.

Remerciements au Pr Martine Bagot, au Dr Laure Frumholtz, au Dr Naeda Haddad, à la photothèque de l'Hôpital Saint-Louis, Paris.

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



réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

&

réalités
en GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE

vous invitent à voir ou revoir
EN DIFFÉRÉ la **WEBCONFÉRENCE INTERACTIVE**

Acné et contraception orale : regards croisés

Cette retransmission est accessible sur le site :
www.acne-contraception.com



La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire

Cette webconférence a été organisée avec le soutien institutionnel de 


cimzia[®]
200 mg solution injectable
certolizumab pegol



Pour elle. Pour lui.
Pour une autre vie.

**NOUVELLE
INDICATION**

PSORIASIS EN PLAQUES

Cimzia[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.

RHUMATISME PSORIASIQUE

Cimzia[®], en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate.

Cimzia[®] peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

SPONDYLOARTHRITE AXIALE

Cimzia[®] est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte, incluant :

Spondylarthrite ankylosante (SA) : Spondylarthrite ankylosante active sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Spondyloarthrite axiale sans signes radiographiques de SA : Spondyloarthrite axiale active sévère de l'adulte sans signes radiographiques de SA, mais avec des signes objectifs d'inflammation à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou un taux élevé de protéine C réactive (CRP), en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux AINS.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Cimzia[®], en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans :

- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs), y compris le MTX, est inadéquate. Cimzia[®] peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque la poursuite du traitement par le MTX est inadaptée,
- le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active et évolutive chez les adultes non précédemment traités par le MTX ou les autres traitements de fond (DMARDs). (*Indication non remboursée. La prescription d'un médicament biologique [en association au méthotrexate ou en monothérapie], quel qu'il soit, ne se justifie pas en 1^{re} ligne de traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, active, évolutive des adultes non précédemment traitée par le méthotrexate ou les autres traitements de fond [DMARD] [1^{re} ligne de traitement].*)

Il a été montré que Cimzia[®] ralentit la progression des dommages structuraux articulaires mesurés par radiographie et améliore les capacités fonctionnelles, lorsqu'il est administré en association au MTX.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique.



Pour une information complète sur Cimzia[®], flasher ce code ou se reporter aux mentions obligatoires disponibles sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Avant de prescrire, consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr



Inspired by **patients**.
Driven by **science**.

Inspirés par les **patients**. Guidés par la **science**.