

Le dossier :
Nouveaux traitements ciblés de la DA

Dermatologie du scrotum

Cannabis et peau

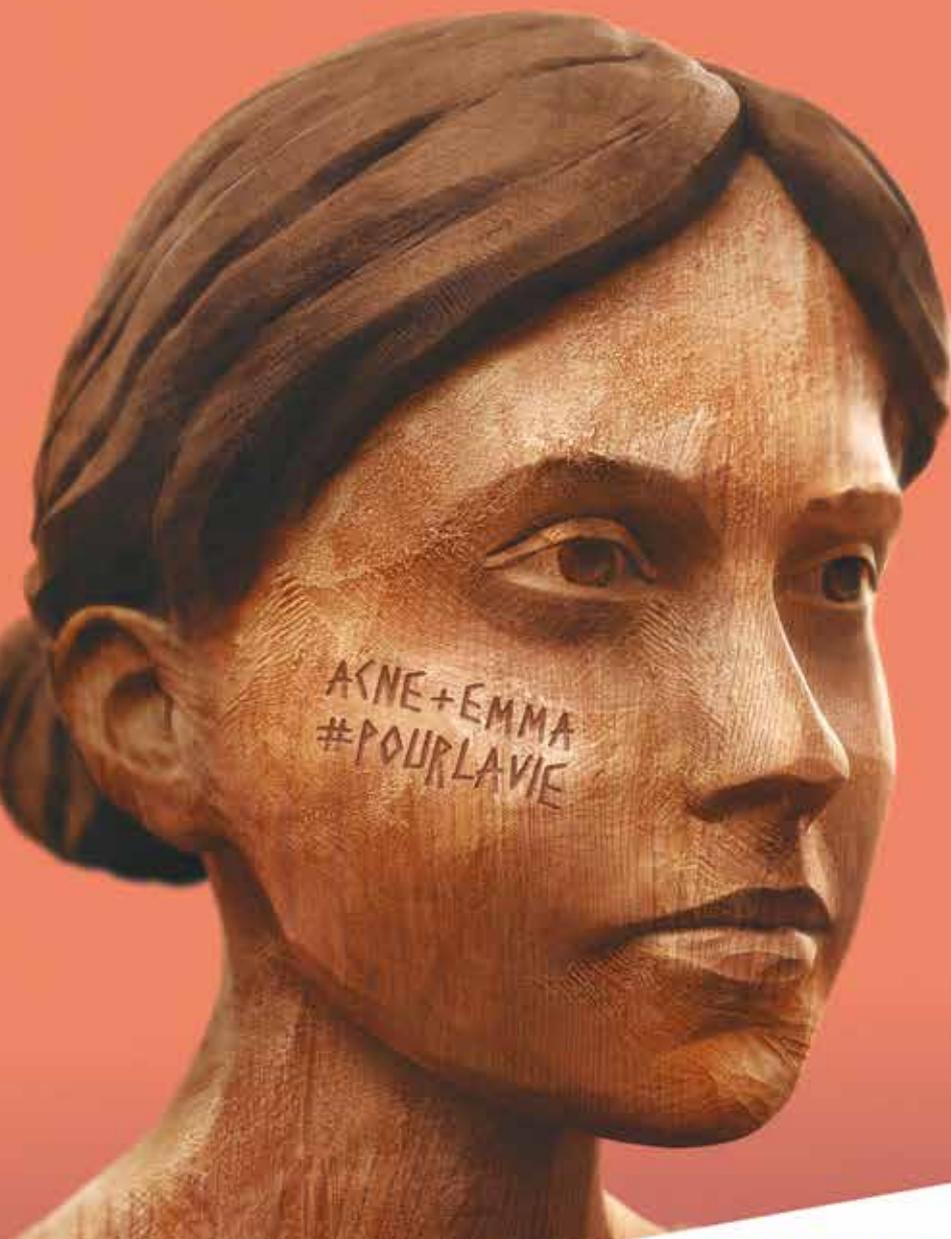
Particularités de la maladie de Behçet de l'enfant

Nævus congénitaux : faut-il tous les enlever ?

Immunologie pour le praticien : les lymphocytes NK

Les infiltrats neutrophiliques





L'ACNÉ PEUT MARQUER À VIE

EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel adapalène / peroxyde de benzoyle



Nouvelle donnée de sécurité concernant l'adapalène : Les rétinoïdes topiques sont contre-indiqués, par mesure de précaution, chez les femmes enceintes et chez celles qui envisagent une grossesse (Lettre aux professionnels de santé, Décembre 2018).

EPIDUO 0,3%/2,5% gel est indiqué dans le traitement cutané de l'acné vulgaire en présence de comédons et de nombreuses papules et pustules.

Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec EPIDUO 0,3% / 2,5% gel par rapport au traitement de référence (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Un dosage plus faible d'EPIDUO est disponible (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteints d'acné vulgaire modérée.

L'utilisation d'EPIDUO 0,3% / 2,5% gel n'est pas recommandée chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulocystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.^[1]

La combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyennes (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os.^[1]

[1] Résumé des caractéristiques du produit [2] Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "Traitement de l'acné par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015



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

Jeudi 3 et vendredi 4 octobre 2019

Palais des Congrès – Bordeaux

**Bienvenue
aux 15^{es} JIRD**



abbvie

LIBÉREZ VOS PATIENTS

**SKYRIZI™ 75 mg,
solution injectable
en seringue préremplie
(risankizumab) est indiqué
dans le traitement
du psoriasis en plaques
modéré à sévère chez
l'adulte qui nécessite un
traitement systémique.¹**

Non disponible, non remboursable et non agréé aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).

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

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI™.

Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques Produit de SKYRIZI™ sur le site internet de l'EMA (European Medicine Agency) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf

*Bientôt
disponible*


Skyrizi™
(risankizumab)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguïn, 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. Schartz

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance, A. Gulphe

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 : 3^e trimestre 2019

Sommaire

Septembre 2019

n° 284

LE DOSSIER

Nouveaux traitements ciblés de la DA

- 9** **Éditorial**
J.-D. Bouaziz
- 10** **Dupilumab dans la dermatite atopique :
où en est-on ?**
S. Barbarot
- 13** **Le boom des thérapies de la voie Th2
dans la dermatite atopique**
A.-S. Darrigade, J. Seneschal
- 18** **Thérapies ciblées en dehors
de la voie Th2**
C. Droitcourt
- 23** **En pratique, on retiendra**

REVUES GÉNÉRALES

- 24** **Dermatologie du scrotum**
J.-N. Dauendorffer
- 31** **Cannabis et peau**
D. Tennstedt, J. Dubois
- 39** **Particularités de la maladie
de Behçet de l'enfant**
M. Piram
- 44** **Nævus congénitaux :
faut-il tous les enlever ?**
H. Aubert

ÉTUDE CLINIQUE

- 51** **Sévérité de la dermatite atopique :
influence de l'environnement
et évolution sous
Topicrem® DA-Baume Émollient**
J.-Ph. Lacour, F.-A. Allaert (†)



IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

- 58** **Les lymphocytes NK**
O. Dereure

CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE

- 62** **Les infiltrats neutrophiliques**
M.-D. Vignon-Pennamen

CAS CLINIQUE

- 68** **La porphyrie cutanée tardive :
un diagnostic fondé
sur deux critères rationnels**
C. Barthaux

PEAU ET LASERS

- 71** **La littérature et les photons**
T. Fusade, B. Pusel, H. Cartier

Un encart "Cynosure" est routé
avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 61.

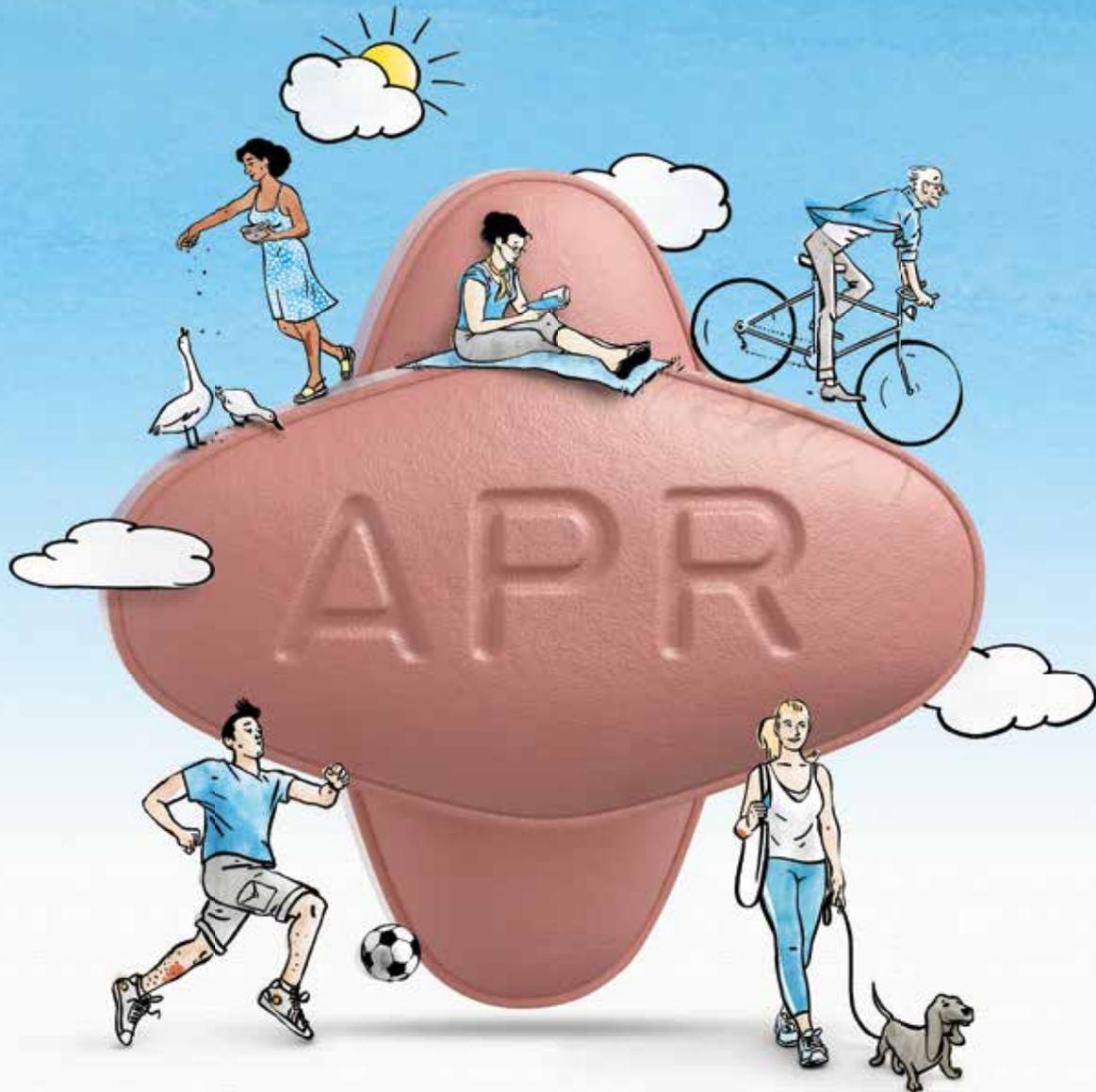
Image de couverture
©namtipStudio@shutterstock.



Otezla[®]
(aprémilast) 30 mg
comprimés

RÉSULTATS

les patients, leurs attentes



Psoriasis en plaques

OTEZLA[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Rhumatisme psoriasique

OTEZLA[®], seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur.

Avant de prescrire, consultez la place d'OTEZLA[®] dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Pour une information complète sur OTEZLA[®], veuillez consulter le site de l'EMA :
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>

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



Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

Éditorial

Dans ce numéro de *Réalités thérapeutiques en Dermatologie-Vénérologie*, une revue synthétique des biothérapies et des thérapies ciblées actuelles et en développement pour le traitement des formes sévères de dermatite atopique (DA) vous a été concoctée par les équipes spécialisées de Rennes, Bordeaux et Nantes. Nous nous retrouvons donc à l'ère des anti-TNF α dans le psoriasis environ 20 ans plus tard avec le dupilumab (anti-IL4/IL13) qui cible la voie Th2 dans la DA. C'est une avancée majeure, cela marche très bien, la tolérance et l'efficacité à court et moyen terme semblent excellentes et bien meilleures que celles des traitements immunosuppresseurs dits classiques (UV, ciclosporine, méthotrexate). L'envie du médecin est donc de prescrire rapidement du dupilumab aux patients qui ont des DA anciennes, sévères et une qualité de vie très altérée, et chez lesquels les dermo-corticoïdes n'amènent pas ou plus d'efficacité leur permettant d'avoir une vie et un sommeil "comme les autres".



J.-D. BOUAZIZ

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Cependant, et c'est ce que nous expliquons aux patients, il faut passer par la "case" ciclosporine, un médicament efficace mais un vieux médicament, dont la tolérance et/ou l'efficacité s'épuisent assez rapidement. C'est sûrement une bonne chose à plusieurs échelons :

- la tolérance du dupilumab est excellente mais, comme pour tout biomédicament, un recul de plusieurs dizaines d'années sera nécessaire ;
- comme tout biomédicament, il coûte cher et les autorités de santé incluent cette composante dans leur prise de décision ;
- il existe en effet un "boom" des médicaments en développement et il est important que certains patients puissent recevoir des médicaments dans le cadre d'essais thérapeutiques en 1^{re} ligne de systémique.

La France a la chance de pouvoir participer aux grands essais thérapeutiques qui dessinent les autres molécules qui auront l'AMM demain. Citons par exemple le tralokinumab qui cible aussi la voie Th2 et semble très efficace. Beaucoup d'anti-JAK par voie topique ou systémique sont également en cours de développement, certains non spécifiques de JAK1 comme le baricitinib, d'autres spécifiques de JAK1 comme l'upadacitinib, et dont les profils préliminaires d'efficacité et de tolérance laissent espérer qu'ils seront disponibles pour nos patients en pharmacie dans quelques années.

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

Dupilumab dans la dermatite atopique : où en est-on ?

RÉSUMÉ : Le premier traitement biologique de la dermatite atopique (DA) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2018 en Europe (dupilumab) chez l'adulte. Cette étape inaugure une nouvelle ère pour les malades atteints de DA sévère car plusieurs autres nouveaux traitements systémiques aux résultats prometteurs sont en développement. Notre arsenal thérapeutique va donc progressivement s'élargir dans les années à venir.

En effet, jusqu'à très récemment, les dermatologues ne disposaient que de quelques traitements systémiques anciens : la ciclosporine orale (AMM en 1991), la photothérapie, le méthotrexate (hors AMM) et l'azathioprine (hors AMM). Le dupilumab est efficace mais nous ne disposons pas encore d'essais randomisés le comparant aux traitements systématiques classiques. Les données de tolérance sont actuellement favorables malgré des effets secondaires assez fréquents de la surface oculaire qualifiés de "conjonctivites", souvent transitoires, dont les mécanismes sont mal compris et la prise en charge non codifiée.



S. BARBAROT
Clinique dermatologique,
CHU Hôtel-Dieu, NANTES.

Avait-on besoin de nouveaux traitements systémiques dans la DA ?

L'expérience clinique et quelques essais randomisés de faible effectif anciens ont montré que la ciclosporine orale à la dose de 4 à 5 mg/kg/jour est rapidement efficace dans la DA [1]. La ciclosporine orale représente toujours le choix de première intention dans la plupart des pays d'Europe [2]. Cependant, l'utilisation de ce traitement au long cours (au-delà d'un an) est risquée en raison de l'immunosuppression induite et de sa toxicité rénale. Certains malades, surtout âgés, ont des contre-indications (insuffisance rénale, hypertension artérielle). De plus, la tolérance immédiate de la ciclosporine orale n'est pas toujours bonne chez l'adulte (troubles digestifs, asthénie, dysesthésies).

Le méthotrexate est souvent utilisé en seconde intention en Europe et en

Amérique du Nord. Les données d'efficacité sont plus rares que pour la ciclosporine mais un essai randomisé récent a montré que le méthotrexate à 25 mg/semaine était non inférieur à la ciclosporine après 5 mois de traitement et mieux toléré [3]. La tolérance du méthotrexate au long cours est satisfaisante d'après la longue expérience accumulée dans le psoriasis et d'autres maladies inflammatoires chroniques. Le délai d'efficacité du méthotrexate est cependant long (parfois plus d'un mois) mais la voie injectable sous-cutanée permet peut-être un délai d'action plus rapide.

La photothérapie est assez efficace dans la DA mais plutôt en traitement d'entretien et son utilisation est souvent limitée par la contrainte de l'éloignement des cabines UV.

L'efficacité de l'azathioprine est mal évaluée, probablement équivalente au

méthotrexate mais avec cependant un rapport bénéfice/risque moins favorable.

Bien qu'ils soient assez efficaces, le rapport bénéfice/risque de ces traitements systémiques classiques n'est pas optimal et ils ne sont parfois pas suffisants pour contrôler la DA des malades.

En effet, certains ne répondent que partiellement à la ciclosporine, ne la tolèrent pas, ont des contre-indications ou ont déjà reçu une première ligne de ciclosporine orale dans le passé. Le méthotrexate ne permet pas de contrôler tous les patients au long cours. Il y avait donc un "besoin non couvert" par les traitements systémiques classiques et les dermatologues ont accueilli avec soulagement l'engagement rapide et presque coordonné de plusieurs industriels dans le développement de nouvelles voies thérapeutiques.

■ Qu'est-ce que le dupilumab ?

Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 dirigé contre le récepteur α de l'interleukine 4 (IL4) inhibant à la fois les voies de signalisation de l'IL4 et de l'IL13, deux cytokines majeures de la physiopathologie de la DA. Ces cytokines sont en effet produites en excès au cours de la DA (et également au cours de l'asthme) par les lymphocytes T *helper* de type 2 (Th2) qui sont eux-mêmes activés, *via* les cellules cutanées de l'immunité innée, par des alarmines (TSLP, TARC...) produites par les kératinocytes. L'IL4 et l'IL13 stimulent une réponse immunitaire de type 2 caractérisée par l'activation de plusieurs types de cellules dont les polynucléaires éosinophiles, les basophiles, les mastocytes et les lymphocytes B producteurs d'IgE.

Ces cytokines sont également capables de déclencher le message du prurit et d'altérer la fonction barrière cutanée (déjà altérée au cours de la DA de manière constitutive et par le grattage) [4].

■ Efficacité et tolérance du dupilumab dans la DA

1. Dans les essais randomisés

En monothérapie, les essais randomisés SOLO 1 et SOLO 2 ont montré que 5 malades sur 10 étaient très améliorés à 4 mois (amélioration d'au moins 75 % du score EASI initial) dans le bras dupilumab contre seulement 1 malade sur 10 dans le bras placebo [5].

En association avec les dermocorticoïdes, les résultats de l'essai randomisé de phase III comparant les dermocorticoïdes seuls aux dermocorticoïdes associés au dupilumab ont montré que 7 malades sur 10 étaient très améliorés à 4 mois (amélioration d'au moins 75 % du score EASI initial) dans le bras dermocorticoïdes et dupilumab contre seulement 2 malades sur 10 dans le bras dermocorticoïdes seuls [6]. L'effet sur le prurit s'installe progressivement au cours des premières semaines de traitement. La quantité de dermocorticoïdes utilisés chez les patients traités par dupilumab était dans cet essai significativement plus faible que chez les patients traités par le placebo.

Actuellement, nous ne disposons pas d'essai randomisé comparant le dupilumab aux traitements systémiques classiques.

La tolérance du dupilumab dans ces essais est bonne. Des hyperéosinophilies transitoires asymptomatiques ont été observées ainsi qu'un surrisque d'épisodes d'inflammation de la surface oculaire qualifiés de "conjonctivites" (incidence de 8 à 22 % des sujets dans les essais randomisés *versus* 2 à 11 % dans les bras contrôles), principalement légères à modérées (0,5 % de formes sévères). Ces épisodes surviennent surtout dans les premiers mois de traitement. Aucun surrisque d'infection cutanée ou systémique n'a été mis en évidence. Cependant, ce traitement peut théoriquement diminuer la réponse immunitaire antiparasitaire, notamment aux helminthes. Ces patients à risque

ont d'ailleurs été exclus des essais. Il est recommandé de dépister ces patients à l'interrogatoire et si besoin de les traiter avant d'instaurer le dupilumab.

2. Dans la vraie vie

L'efficacité du traitement en vie réelle a été récemment rapportée chez 241 malades dans une étude réalisée par le groupe d'étude sur l'eczéma atopique (GREAT) de la Société Française de Dermatologie [7]. Il s'agit de la première étude indépendante de cette envergure. Les résultats montrent que l'efficacité du dupilumab chez des malades non sélectionnés semble comparable à celle observée dans les essais randomisés mais que les effets secondaires ophtalmologiques semblent plus fréquents. En effet, des "conjonctivites" majoritairement légères à modérées ont été rapportées chez 38 % des malades dans cette étude alors que cet effet secondaire n'avait touché que 8 à 22 % des sujets dans les essais randomisés. Rarement, des conjonctivites sévères entraînent une interruption du traitement. Ces conjonctivites s'associent parfois à une blépharite.

La physiopathologie de ces événements oculaires est actuellement inconnue mais semble spécifique à la DA (ils n'ont pas été observés au cours des essais randomisés dans l'asthme). Une équipe a suggéré une dysfonction des cellules calciformes conjonctivales induite par le dupilumab, susceptible d'entraîner une diminution de la production de mucus [8].

Actuellement, aucune recommandation de traitement préventif ou curatif de ces événements oculaires n'est validée [9]. Certains utilisent des larmes artificielles et/ou des antihistaminiques topiques en première intention dans les formes légères et des anti-inflammatoires topiques dans les formes modérées comme la fluoro-métholone, des corticoïdes topiques en collyres, des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine en collyre, tacrolimus pommade). Il est recommandé d'informer

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

systématiquement les patients avant le début du traitement et de les suivre avec un ophtalmologiste en cas de survenue de complications oculaires. Il n'y a pas de contre-indication au dupilumab chez les patients aux antécédents de kérato-conjonctivites atopiques. Cependant, l'instauration du dupilumab chez des patients ayant eu une greffe de cornée récente doit être discutée avec les ophtalmologistes.

Par ailleurs, on observe parfois au début du traitement l'apparition d'une **dermatite de la tête et du cou**, souvent transitoire, avec ou sans conjonctivite associée. Ces événements font actuellement l'objet d'études complémentaires. Le rôle d'une dysbiose du microbiome cutané, notamment des levures de type *Malassezia*, est suggéré.

Enfin, des **hyperéosinophilies asymptomatiques** et transitoires sont assez fréquentes. On connaît pour le moment mal la physiopathologie de cet effet secondaire observé également dans les essais randomisés dans l'asthme.

3. En pratique

Le dupilumab est pris en charge par la Sécurité sociale en France en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la ciclosporine. Aucun bilan biologique pré-thérapeutique n'est recommandé. Il est cependant conseillé de vérifier le calendrier vaccinal (les vaccins vivants ne sont pas conseillés pendant le traitement) et les facteurs de risque d'infections parasitaires chroniques. Aucun suivi biologique systématique n'est recommandé. L'initiation est hospitalière. Les injections sous-cutanées sont réalisées tous les 15 jours.

En pratique, ce traitement s'adresse donc à des patients adultes atteints de DA modérée à sévère chronique insuffisamment contrôlée par les traitements locaux malgré une prise en charge adéquate comprenant une éducation thérapeutique et une recherche de facteurs

aggravants notamment allergologiques de contact [10]. L'évaluation des patients doit si possible comporter une mesure de la sévérité objective par un score (EASI, SCORAD, IGA), une évaluation de la qualité de vie et du retentissement psychologique de la maladie.

Perspectives

Le dupilumab est le premier des nouveaux traitements systémiques de la DA à obtenir une AMM en Europe. D'autres traitements sont à venir (autres anticorps monoclonaux, inhibiteurs de Janus kinases...). La prise en charge des malades atteints de DA sévère (enfants et adultes) va probablement être profondément modifiée dans les années à venir par l'arrivée de ces nouveaux traitements systémiques. Le plan de développement de ces nouveaux traitements s'intéresse en effet d'emblée aux populations adolescentes et pédiatriques. L'histoire naturelle des maladies atopiques ("marche atopique") sera peut-être modifiée par le recours précoce à ces traitements chez l'enfant.

À l'instar du psoriasis, l'arrivée de nouveaux traitements va, d'une part, probablement diminuer le recours aux traitements locaux dans les formes modérées à sévères et, d'autre part, encourager l'utilisation des traitements systémiques classiques en pratique courante (méthotrexate, ciclosporine) et, enfin, stimuler la recherche clinique (essais randomisés contre comparateurs actifs), ce qui permettra de mieux hiérarchiser les stratégies thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. NANKERVIS H, THOMAS KS, DELAMERE FM *et al.* What is the evidence base for atopic eczema treatments? A summary of published randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2017;176:910-927.
2. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:850-878.

3. GOUJON C, VIGUIER M, STAUMONT-SALLÉ D *et al.* Methotrexate Versus Cyclosporine in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Phase III Randomized Noninferiority Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:562-569.
4. WEIDINGER S, BECK LA, BIEBER T *et al.* Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 2018;4:1.
5. SIMPSON EL, BIEBER T, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2016;375:2335-2348.
6. BLAUVELT A, DE BRUIN-WELLER M, GOODERHAM M *et al.* Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
7. FAIZ S, GIOVANNELLI J, PODEVIN C *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019. pii:S0190-9622(19)30345-7. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053 [Epub ahead of print]
8. BAKKER DS, ARIENS LFM, VAN LUIJK C *et al.* Goblet cell scarcity and conjunctival inflammation during treatment with dupilumab in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, 2019;180:1248-1249.
9. THYSSSEN JP, DE BRUIN-WELLER MS, PALLERAS *et al.* Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy – international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1111/jdv.15608. [Epub ahead of print]
10. SIMPSON EL, BRUIN-WELLER M, FLOHR C *et al.* When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 77:623-633.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants: essais cliniques en qualité d'investigateur principal (Pierre Fabre, Regeneron, AbbVie); essais cliniques en qualité d'investigateur associé (Janssen, Pierre Fabre, Lilly); interventions ponctuelles en qualité de conseil (Pierre Fabre, Novalac, AbbVie, Janssen, Novartis); conférences en qualité d'intervenant (Janssen, LEO Pharma, Bioderma, Sanofi-Genzyme, Pierre Fabre) et en qualité d'auditeur (Janssen, AbbVie, Bioderma, Novartis).

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

Le boom des thérapies de la voie Th2 dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : La dermatite atopique, maladie chronique inflammatoire responsable d'un prurit important et dont l'impact sur la qualité de vie des patients est majeur, bénéficie à ce jour du développement croissant de nouvelles voies thérapeutiques visant à améliorer la prise en charge des patients.

Le dupilumab, première thérapie ciblant la réponse immunologique de type Th2 caractérisant la dermatite atopique, en bloquant les effets de 2 cytokines inflammatoires (IL4 et 13), a initié l'ère des thérapies ciblées dans la dermatite atopique.

D'autres traitements impactant la réponse de type Th2 sont actuellement en développement à des stades plus ou moins avancés et seront détaillés dans cette revue.



A.-S. DARRIGADE, J. SENESCHAL
Service de Dermatologie
et Dermatologie pédiatrique,
Centre de référence des maladies rares
de la peau,
Hôpital Saint-André, BORDEAUX.

Le développement de thérapies ciblées pour la prise en charge de la dermatite atopique (DA) est de plus en plus important. Il permet d'apporter de nouvelles solutions thérapeutiques, autres que les traitements immunomodulateurs conventionnels, aux patients souffrant de cette maladie. Le dupilumab, un anticorps monoclonal ciblant spécifiquement la voie Th2, est désormais la première biothérapie actuellement sur le marché. Il a permis de démontrer cliniquement l'importance de la voie Th2 pour le traitement de la DA.

Cependant, même si les résultats associés à l'utilisation du dupilumab ont grandement amélioré la prise en charge des patients, le développement d'autres cibles thérapeutiques reste important afin d'obtenir des résultats thérapeutiques proches de ceux que l'on obtient désormais avec les nouvelles biothérapies dans le psoriasis permettant de mettre en rémission quasiment 1 patient sur 2.

D'autres thérapies sont actuellement développées dans le but de cibler la voie Th2. Ainsi, les inhibiteurs de JAK permettent, par leur mécanisme d'action,

de bloquer la signalisation de nombreuses cytokines, y compris celles de la voie Th2. Cependant, d'autres voies thérapeutiques, notamment *via* les anticorps monoclonaux, sont en cours de développement comme nous le verrons dans cet article.

Les biothérapies hors dupilumab

1. Les anti-IL13 : lebrikizumab et tralokinumab

L'interleukine 13 (IL13) est une cytokine majeure de la voie Th2. Elle est présente en grandes quantités au niveau sanguin et cutané chez les patients atteints de DA [1, 2]. Sa présence élevée au niveau cutané est corrélée à la sévérité de la DA. Par ailleurs, un polymorphisme génétique du gène de l'IL13 est associé à la DA. L'ensemble de ces données permet de soutenir l'intérêt de cibler cette cytokine dans la DA.

Il existe actuellement 2 biothérapies ciblant spécifiquement l'IL13 : le lebrikizumab et le tralokinumab.

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

>>> L'étude TREBLE est un essai de phase II multicentrique, randomisé, contre placebo, en double aveugle, ayant évalué le lebrikizumab dans la DA modérée à sévère non contrôlée par les dermocorticoïdes [3]. Le lebrikizumab est un anticorps monoclonal qui se lie de manière spécifique à l'IL13 soluble avec une forte affinité, empêchant sa fixation sur le récepteur de l'IL13 composé de 2 sous-unités : IL-13Ra1/IL-4Ra.

Dans l'étude TREBLE, réalisée dans 62 centres, les patients étaient autorisés à appliquer des dermocorticoïdes (triamcinolone 0,1 % ou hydrocortisone 2,5 %). Un groupe de patients recevait une dose unique de lebrikizumab 125 mg, un groupe une dose unique de 250 mg, un groupe une dose de 125 mg toutes les 4 semaines et un groupe un placebo. L'EASI 75 à la semaine 12 était atteint chez 54,9 % des patients sous lebrikizumab 125 mg/4 semaines (vs 34 % dans le groupe placebo ; $p=0,036$). L'IGA 0-1 à la semaine 12 était significativement plus élevé dans les 3 groupes lebrikizumab *versus* placebo. Le SCORAD 50 à la semaine 12 était davantage atteint dans le groupe lebrikizumab 125 mg/4 semaines et 250 mg dose unique (51 % et 47,2 % respectivement) comparativement au groupe placebo (34,6 %).

La baisse du BSA à la semaine 12 était plus importante dans le groupe lebrikizumab 125 mg/4 semaines par rapport aux autres groupes avec lebrikizumab. Une amélioration du DLQI était retrouvée dans le groupe 125 mg/4 semaines sans différence significative. La tolérance était correcte, avec 3 patients (2 %) ayant un effet secondaire sous lebrikizumab (infection herpétique) et 1 patient (2 %) dans le groupe placebo.

Il est à rappeler que, dans cette étude, les dermocorticoïdes ont été utilisés 2 semaines avant la visite de randomisation mais également pendant la période de traitement, expliquant en partie les résultats obtenus dans le groupe placebo

et diminuant l'efficacité thérapeutique du traitement évalué. De nouvelles données sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour confirmer ces premiers résultats.

>>> Le tralokinumab est un anticorps monoclonal IgG4 entièrement humanisé anti-IL13. Une étude de phase IIb a été conduite pour évaluer son efficacité et sa tolérance chez les patients adultes atteints de DA modérée à sévère [4]. Quatre groupes ont été évalués : 3 groupes recevant du tralokinumab à 45 mg, 150 mg ou 300 mg et un groupe recevant un placebo, toutes les 2 semaines sur une période de 12 semaines. L'application de dermocorticoïdes au cours de l'étude était autorisée. Au total, 204 patients ont été inclus, soit au moins 50 patients par groupe.

Après 12 semaines, le score EASI était significativement meilleur pour les groupes recevant 150 mg et 300 mg. L'obtention de l'EASI 50 était significativement supérieure dans les groupes traités comparativement au placebo et meilleure dans le groupe traité avec la dose la plus élevée : 300 mg (73,4 % pour le groupe 300 mg vs 51,9 % pour le groupe placebo). Un résultat comparable était observé pour l'obtention de l'EASI 75 (42,5 % pour le groupe 300 mg vs 15,5 % pour le groupe placebo).

Dans ce groupe de 300 mg, l'amélioration du score EASI était retrouvée à la 4^e semaine et maintenue jusqu'à la 12^e. Le SCORAD était significativement différent dans les groupes 150 mg et 300 mg *versus* le groupe placebo. L'amélioration du SCORAD était effective à partir de la 2^e semaine de traitement et maintenue tout au long de l'étude, avec les meilleurs résultats dans le groupe 300 mg (44,1 % pour le groupe 300 mg vs 19,5 % pour le groupe placebo).

De même, l'évaluation numérique entre 0 et 10 du prurit montrait une amélioration significative dès la 1^{re} semaine dans les 3 groupes recevant du traloki-

numab *versus* placebo. Les effets secondaires rapportés étaient principalement des infections des voies respiratoires supérieures et des céphalées, sans différence entre les groupes tralokinumab et placebo.

Ces 2 essais thérapeutiques sont réalisés contre placebo. Une étude comparative contre ciclosporine afin d'évaluer au mieux leur efficacité chez des patients adultes atteints d'une DA modérée à sévère en échec des soins locaux par dermocorticoïdes est nécessaire.

2. Anti-IL31 : nemolizumab

L'interleukine 31 (IL31) est une cytokine de type Th2 jouant un rôle dans le prurit, symptôme majeur associé à la DA. Le nemolizumab est un anticorps monoclonal humanisé contre le récepteur A de l'IL31. Il se lie à ce récepteur sur de nombreuses cellules comme les neurones, empêchant ainsi la fixation de l'IL31 à son récepteur et l'activation de la signalisation, soulageant alors le prurit.

>>> L'étude EXPLORING CIM331 (XCIMA) est une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, multicentrique, multidose contre placebo, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du nemolizumab chez les adultes atteints de DA modérée à sévère sur 12 semaines [5]. Plusieurs doses ont été administrées mensuellement : 0,1 mg/0,5 mg/2 mg ou placebo en sous-cutané. Au total, 216 patients ont effectué l'étude dans sa totalité ; 9 patients du groupe 0,1 mg, 9 patients du groupe 0,5 mg, 7 patients du groupe 2 mg et 9 patients du groupe placebo ont interrompu l'étude en cours de réalisation.

De façon intéressante, cette étude avait comme critère de jugement principal le pourcentage d'amélioration du score prurit à la semaine 12 et non l'amélioration d'un critère objectif. Dans les 3 groupes ayant reçu du nemolizumab, il y avait une amélioration significative de l'échelle visuelle analogique (EVA)



Lilly

vous invite au symposium
organisé dans le cadre des **15^{es} JIRD**



le jeudi 3 octobre 2019
de 12 h 45 à 14 h 00
– Amphithéâtre C –

Psoriasis et biothérapies : un défi pour le dermatologue libéral ?

Avec la participation des :
Dr Jean-Michel Amici (Bordeaux)
Dr Mathilde Kemula (Paris)
Pr Vincent Descamps (Paris)

Ce symposium sera également retransmis en direct
<https://sympolilly.jird.info>



La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Conformément aux dispositions du code de la santé publique, les avantages procurés aux professionnels de santé dans le cadre de l'invitation ont été déclarés pour avis aux instances ordinaires.

Pour information, en application de l'article L.1453-1 du code de la santé publique et conformément aux modalités décrites par le décret n° 2016-1939 du 28 décembre 2016, LILLY France sera tenue de rendre public a posteriori l'invitation et notamment son objet, sa date, le montant, la nature des avantages procurés et l'identité du bénéficiaire (Hospitalité prise en charge pour un montant strictement inférieur à 15€ TTC par personne pour un petit déjeuner ou pour un goûter, inférieur ou égal à 30€ TTC par personne pour un déjeuner staff, inférieur ou égal à 60€ TTC maximum par personne pour une RP déjeuner ou dîner).

I Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

du prurit de manière dose-dépendante en comparaison au placebo, et ce dès la 1^{re} semaine : diminution de 43,7 % dans le groupe 0,1 mg, de 59,8 % dans le groupe 0,5 mg, de 63,1 % dans le groupe 2 mg contre 20,9 % dans le groupe placebo ($p < 0,01$). L'amélioration de ce score était constatée dès les premières semaines alors que l'usage des dermocorticoïdes n'était autorisé qu'à partir de la 4^e semaine, suggérant que l'amélioration du prurit était donc notée même en l'absence de dermocorticoïdes. Il y avait une diminution dans l'échelle verbale du prurit et le SCORAD de manière dose-dépendante chez les patients traités, ainsi qu'une amélioration de l'IGA, de l'EASI et du score du sommeil. L'amélioration du DLQI était quant à elle non significative.

Concernant les effets secondaires, 1 patient du groupe 0,1 mg, 3 patients du groupe 2 mg et 1 patient du groupe placebo ont eu des effets secondaires sévères. Pour 3 d'entre eux, il s'agissait d'une exacerbation de la DA. Également chez 10 patients ayant interrompu l'étude, il s'agissait d'une exacerbation de la DA. Les effets secondaires du nemolizumab les plus fréquents étaient donc une exacerbation de la DA, une nasopharyngite, une infection des voies respiratoires supérieures, un œdème périphérique et une élévation des CPK.

>>> Une étude d'extension réalisée sur 52 semaines a été récemment publiée, confirmant les résultats initiaux observés sur 12 semaines quant à l'amélioration du score du prurit avec un maintien pendant les 52 semaines supplémentaires [6]. L'évaluation de la tolérance n'a pas relevé d'autres effets secondaires supplémentaires par rapport à ceux observés sur l'étude initiale menée sur 12 semaines. Cependant, il restait plus difficile d'évaluer l'amélioration des scores objectifs de la DA en raison du faible nombre de patients inclus et de l'hétérogénéité des réponses. Ce traitement semble donc améliorer la composante prurigineuse, toutefois son efficacité sur l'améliora-

tion des scores objectifs de la DA reste à confirmer sur la base d'études incluant un plus grand nombre de patients.

3. Anti-thymic stromal lymphopoietin (TSLP) : tezepelumab

Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) est une cytokine produite par les cellules épithéliales en réponse à un stimuli inflammatoire. Les cellules dendritiques activées par TSLP induisent la production de cytokines Th2 comme IL4, IL5, IL13 et TNF α . De ce fait, il se peut que TSLP soit une cytokine importante dans l'inflammation cutanée présente dans la DA et l'altération de la barrière cutanée.

Le tezepelumab est le premier anticorps anti-TSLP, entièrement humanisé, monoclonal de type IgG2 λ . Il se lie à la TSLP et empêche donc son interaction avec son récepteur. Une étude de phase IIa PATHWAY menée dans l'asthme a montré une diminution du nombre d'exacerbations contre placebo chez des sujets ayant un asthme incontrôlé.

Une étude d'efficacité et de tolérance a été menée chez des patients atteints de DA modérée à sévère traités de manière continue avec des dermocorticoïdes de classe 3 [7]. Cette étude était randomisée, en double aveugle, contre placebo. Les patients pouvaient appliquer des dermocorticoïdes de classe 3 une fois par jour au cours de l'étude. Un groupe recevait tezepelumab 280 mg et un autre un placebo, toutes les 2 semaines, en sous-cutané pendant 12 semaines. Au total, 111 patients ont été inclus, 56 dans le groupe placebo et 55 dans le groupe tezepelumab.

Bien que la différence ne soit pas significative, le score EASI 50 était plus souvent atteint dans le groupe traité, 64,7 % pour tezepelumab et 48,2 % dans le groupe placebo ($p = 0,091$). De même, à la 12^e semaine l'EASI 75 était obtenu chez 24,4 % des patients pour le groupe tezepelumab contre 19,8 % pour le groupe placebo avec une augmentation à la

16^e semaine de 36,9 % et 21,9 % respectivement, ce qui restait non significatif ($p = 0,096$). Le prurit était également amélioré sous tezepelumab (35,53 vs 21,05 ; $p = 0,05$).

Concernant les effets secondaires, le plus fréquent était une réaction au site d'injection chez 5,4 % des patients recevant le tezepelumab alors que cet effet n'était pas retrouvé dans le groupe placebo. Les autres effets secondaires étaient peu graves et il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes.

Ces résultats non significatifs ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de cette molécule pour la prise en charge de la DA modérée à sévère. De plus, le fait que les patients aient eu la possibilité de poursuivre les dermocorticoïdes de classe 3 au cours de l'étude peut expliquer l'absence de résultats significatifs. À noter que le groupe traité par tezepelumab recevait une dose de dermocorticoïdes inférieure à celle du groupe placebo (323,4 mg vs 429,3 mg).

4. Anti-OX40 : GBR830

L'OX40 ou CD134 est un facteur de costimulation des lymphocytes T. Il s'exprime à la surface des lymphocytes T (LT) effecteurs mais aussi régulateurs. Il se lie donc à OX40-ligand exprimé à la surface des cellules dendritiques et épithéliales. Leur liaison entraîne une activation des lymphocytes avec une prolifération et une prolongation des LT, la capacité à devenir des LT mémoires, l'augmentation de leur capacité d'adhésion, de migration et de leur fonction effectrice comme la production de cytokine.

De plus, l'activation de la voie OX40 et son ligand permettent la promotion de la réponse de type Th2. Chez les patients atteints de DA, le nombre de cellules OX40 + est augmenté en comparaison aux patients psoriasiques ou à la peau normale. L'expression d'OX40 est également plus élevée. Un anticorps anti-OX40 nommé GBR830 humanisé de

type IgG1 a été développé dans le traitement des maladies auto-immunes et des pathologies inflammatoires chroniques.

Dans une 1^{re} étude preuve de concept, l'administration de 2 doses de 10 mg/kg de GBR830 chez des patients atteints de DA modérée à sévère a prouvé son efficacité et sa tolérance. Cette étude de phase IIa, randomisée, en double aveugle, contre placebo, a été menée aux États-Unis et au Canada pour évaluer l'efficacité et la tolérance du GBR830 chez des patients atteints de DA modérée à sévère [8]. Deux injections en intraveineuse à 1 mois d'intervalle ont été réalisées et les patients ont été suivis pendant 85 jours. Tous les patients ayant du GBR830 recevaient la même dose (10 mg/kg). Au total, 46 patients ont reçu le GBR830 et 16 le placebo.

Tout d'abord, l'évaluation du traitement dans cette étude preuve de concept s'est faite d'un point de vue biologique : l'expression d'OX40 et OX40-ligand dans la peau atteinte de DA était diminuée sous traitement ainsi que la prolifération et l'hyperplasie épidermique. Le traitement s'associait également à la réduction d'expression des cytokines de type Th1 comme l'IFN γ et CXCL-10 mais également des cytokines et chémokines de type Th2 telles qu'IL31, CCL11, CCL17 et TSLP-récepteur.

Sur le plan clinique, une plus grande proportion de patients recevant GBR830 a obtenu le score EASI 50 et EASI 75 au jour 71 du suivi : 76,9 % et 42,3 % respectivement contre 37,5 % et 25 % des patients dans le groupe placebo. Cette molécule semble donner des résultats prometteurs qu'il sera important de confirmer lors d'études incluant un plus grand nombre de patients.

5. Anti-IL33

L'IL33 est une cytokine produite par les kératinocytes jouant le rôle d'un signal de danger et permettant la promotion de la réponse immunitaire de type Th2.

Cette cytokine est augmentée chez les patients atteints de DA, suggérant l'intérêt de la cibler. Les données cliniques d'un anticorps monoclonal ciblant cette cytokine (ANB020) demeurent limitées. Dans une étude de phase IIa preuve de concept incluant 12 patients atteints de DA modérée à sévère [9], 1 mois après une seule injection, 10 patients (83 %) ont atteint EASI 50 et 33 % le score EASI 75. Ces résultats encourageants suggèrent une certaine rapidité d'action de la molécule mais restent à confirmer sur les études de phase IIb actuellement en cours.

Conclusion

On assiste actuellement à un boom des biothérapies ciblant la voie Th2 dans la dermatite atopique. Après le dupilumab, 1^{re} biothérapie disponible sur le marché, de nombreuses autres apparaissent ciblant l'IL13, cytokine majeure dans l'inflammation de la DA, mais aussi l'IL31, la cytokine du "prurit". D'autres voies sont testées, ciblant les cytokines produites par les kératinocytes en réponse à un signal de danger, comme la TSLP ou l'IL33, mais également les voies de costimulation comme l'axe OX40/OX40L.

Après l'ère du psoriasis et des voies Th1/Th17, l'ère de la dermatite atopique et des thérapies de la voie Th2 est désormais ouverte.

BIBLIOGRAPHIE

1. KARO-ATAR D, BITTON A, BENHAR I *et al.* Therapeutic Targeting of the Interleukin-4/Interleukin-13 Signaling Pathway: In Allergy and Beyond. *BioDrugs*, 2018;32:201-220.
2. TAZAWA T, SUGIURA H, SUGIURA Y *et al.* Relative importance of IL-4 and IL-13 in lesional skin of atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*, 2004;295:459-464.
3. SIMPSON EL, FLOHR C, EICHENFIELD LF *et al.* Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in

adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:863-871.e11.

4. WOLLENBERG A, HOWELL MD, GUTTMAN-YASSKY E *et al.* Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143:135-141.
5. RUZICKA T, HANIFIN JM, FURUE M *et al.* Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*, 2017;376:826-835.
6. KABASHIMA K, FURUE M, HANIFIN JM *et al.* Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;142:1121-1130.e7.
7. SIMPSON EL, PARNES JR, SHE D *et al.* Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1013-1021.
8. GUTTMAN-YASSKY E, PAVEL AB, ZHOU L *et al.* GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 6 févr 2019. pii: S0091-6749(19)30191-5. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.053. [Epub ahead of print]
9. OGG G. Proof-of-Concept Phase-2a Clinical Trial of ANB020 (Anti-IL-33 Antibody) in the Treatment of Moderate-to-Severe Adult Atopic Dermatitis. Professor Graham Ogg University of Oxford United Kingdom European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress. 29 May 2018. [(accessed on 3 October 2018)]; Available online: <https://www2.anaptybio.com/wp-content/uploads/ANB020-Graham-Ogg-EAACI-052918.pdf>.

A.-S. Darrigade a déclaré les liens d'intérêts suivants : Sanofi-Genzyme (orateur).
J. Seneschal a déclaré les liens d'intérêts suivants : Sanofi-Genzyme, Lilly, AbbVie (orateur et investigateur).

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

Thérapies ciblées en dehors de la voie Th2

RÉSUMÉ : Le dupilumab est la première thérapie ciblée ayant obtenu une AMM dans la prise en charge de la dermatite atopique de l'adulte. Cette molécule cible deux cytokines inflammatoires de la réponse immunologique de type Th2 (les interleukines 4 et 13).

D'autres voies immunologiques en dehors de la voie Th2 sont également impliquées dans la physiopathologie de la dermatite atopique. Elles rendent compte des différents profils cliniques des patients ayant une dermatite atopique. Les traitements en cours d'évaluation ciblant les autres voies immunologiques que la voie Th2 sont exposés dans cet article.



C. DROITCOURT
Service de Dermatologie,
Hôpital Pontchaillou, RENNES.

La dermatite atopique (DA) est une maladie complexe et hétérogène caractérisée par différents phénotypes ou profils cliniques liés aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui caractérisent différents endotypes. Les phénotypes varient en fonction de l'âge, de l'origine ethnique, du taux d'IgE totales, de facteurs environnementaux et de la présence ou non d'une mutation de la filaggrine.

La physiopathologie de la DA est complexe et fait intervenir plusieurs mécanismes :

- une prédisposition génétique impliquant la barrière cutanée (mutation de la filaggrine notamment) et l'immunité (TLSP, *Thymic stromal lymphopoietin*);
- une altération de la fonction barrière cutanée (anomalies biochimiques, de la perméabilité, des jonctions serrées, du microbiote cutané);
- des anomalies immunologiques cutanées sous l'action de facteurs environnementaux;
- des anomalies de diversité des microbiotes cutanés et digestifs.

Une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique domi-

nant pourrait conduire à un traitement plus ciblé.

Ainsi, un article récent publié dans le JACI a montré que le profil moléculaire des patients atteints de DA changeait avec l'âge, avec une modification de la polarisation des lymphocytes T auxiliaires incluant une activation de l'axe Th1/Th17 et une diminution de l'axe Th2/Th22. En outre, les auteurs ont montré qu'il existe avec l'âge des modifications des anomalies de la barrière épithéliale associées à une augmentation de l'expression des marqueurs de différenciation terminale (filaggrine et loricrine) et une diminution de l'hyperplasie épithéliale, ainsi qu'une diminution des taux d'IgE totales et spécifiques [1].

Cette meilleure compréhension des différents profils immunologiques et des anomalies de la barrière épidermique chez les patients souffrant de DA sévère et chronique notamment pourrait être la base d'une approche thérapeutique plus "personnalisée" et "ciblée".

Parmi les voies thérapeutiques, il y a bien sûr le dupilumab qui a obtenu une autorisation de mise sur le

marché (AMM) en 2018 dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte, qui nécessite un traitement systémique. Le médicament est remboursé en France en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec à la ciclosporine. Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 dirigé contre la sous-unité α du récepteur de l'interleukine 4 (IL4), mais également exprimé par une autre cytokine: l'IL13. Ainsi, son action inhibe la signalisation de l'IL4 et de l'IL13, cytokines majeures de la voie Th2.

De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation dans la dermatite atopique, notamment celles qui ciblent d'autres voies du système immunitaire que la voie Th2. Ces traitements sont exposés dans cet article.

Les inhibiteurs de JAK (anti-JAK)

La voie de signalisation des JAK/STAT implique les protéines JAK (Janus kinases) et les transducteurs de signaux et activateurs de transcription appelés STAT (*Signal transducers and activators of transcription*). La famille des JAK comporte 4 membres (JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2) et celle des STAT 7 membres (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A/B et STAT6).

La voie des JAK/STAT est une voie de signalisation intracellulaire activée par la fixation sur des récepteurs membranaires de nombreuses cytokines et facteurs de croissance. Son activation entraînerait l'augmentation de la transcription de certains gènes. Plusieurs cytokines clés dans la DA activent la voie des JAK/STAT, parmi lesquelles les interleukines IL2, IL4, IL13, IL5, IL6, IL22, IL12, IL10, IL31, l'IFN γ et le TLSP (fig. 1), impliquant les voies Th2, Th1, Th22 et Th17. La voie des JAK/STAT kinases joue un rôle de dérèglement des réponses immunitaires impliquées dans la dermatite atopique, en parti-

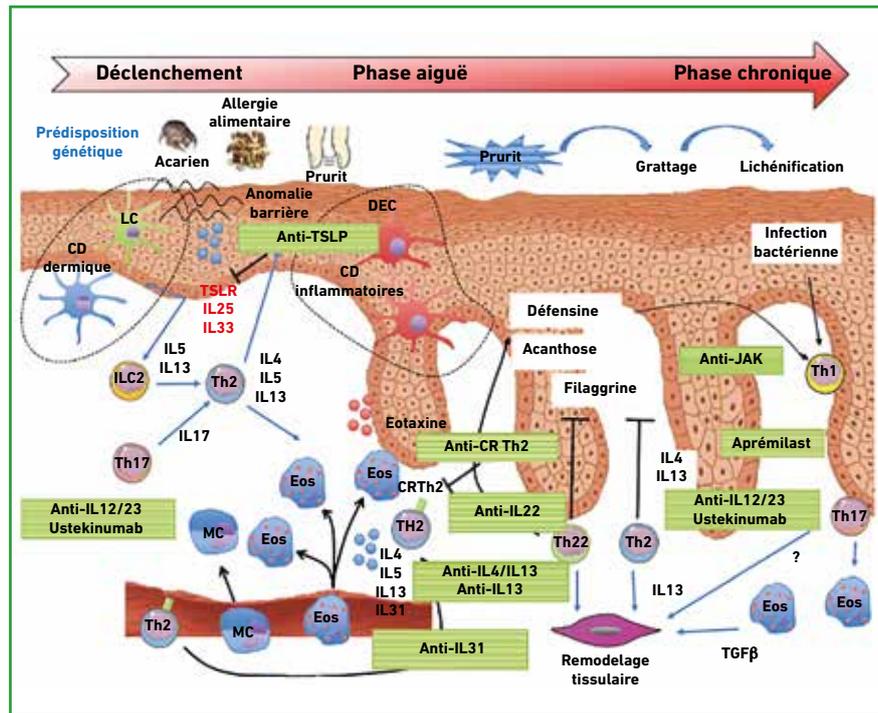


Fig. 1 : Voie des JAK/STAT.

culier en augmentant la réponse Th2, en favorisant l'activation des polynucléaires éosinophiles et la maturation des lymphocytes B, et en supprimant des cellules T régulatrices (Tregs) [2]. Par ailleurs, elle modulerait indirectement l'expression de certaines protéines de la barrière cutanée *via* une augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires.

Les inhibiteurs de JAK par voie orale et topique en cours d'étude dans la dermatite atopique sont :

● Le baricitinib (anti-JAK1 et 2)

Le première étude a été publiée en 2018 (baricitinib : anti-JAK1/2). Dans cette étude de phase II randomisée contre placebo, réalisée chez 124 patients adultes souffrant de DA (3 groupes : placebo, baricitinib 2 mg et baricitinib 4 mg), une proportion élevée de patients obtenait un EASI 50 (amélioration de 50 % du score EASI) : 61 % dans le groupe baricitinib 4 mg *versus* 37 % dans

le groupe placebo à 16 semaines [3]. Un peu plus d'effets secondaires étaient observés dans le groupe baricitinib 4 mg que dans les autres groupes, en particulier céphalée, augmentation des CPK et pharyngite.

Des essais de phase III sont en cours.

● Upadacitinib voie orale (anti-JAK1 sélectif)

Les résultats des essais de phase II ont été communiqués au congrès de l'American Academy of Dermatology de 2018 et 2019. L'étude montre une réduction dose-dépendante du score EASI à 16 semaines de traitement de 39,4 % dans le bras upadacitinib 7,5 mg, de 61,7 % dans le bras upadacitinib 15 mg, de 74,4 % dans le bras upadacitinib 30 mg *versus* 23 % dans le bras placebo. Concernant la tolérance, les événements indésirables les plus fréquents étaient des infections des voies respiratoires hautes (16,7 %/11,9%/11,9% *versus* 10,0 %) et une exacerbation de la dermatite

I Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

atopique (16,7 %/7,1%/11,9% *versus* 7,5 %). En outre, 50 % des patients obtiennent un EASI 90 (amélioration de 90 % du score EASI) avec la plus forte dose d'upadacitinib à 16 semaines. Cette efficacité semble se maintenir à 32 semaines (congrès de l'EADV 2018 et AAD 2019).

Plusieurs essais randomisés contrôlés de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance de l'upadacitinib sont en cours chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans), dont un en association avec les corticoïdes locaux. Un autre avec un bras comparatif dupilumab devrait bientôt ouvrir (NCT03738397). Un essai ouvert non contrôlé chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, évaluant la tolérance de plusieurs schémas thérapeutiques d'upadacitinib, devrait également être ouvert prochainement.

● **Anti-JAK1 sélectif (PF-04965842)**

Un autre anti-JAK1 sélectif (PF-04965842) a aussi été proposé, qui montre une réduction du score EASI de 82 % *versus* 35 % dans le groupe placebo. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EADV 2017.

● **Tofacitinib**

Le tofacitinib par voie orale (anti-JAK1/3) a une AMM en France pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, du rhumatisme psoriasique et de la rectocolite hémorragique. Son utilisation a été rapportée chez 6 patients souffrant de DA avec une amélioration du score de gravité SCORAD de 66 % entre 8 et 29 semaines de traitement. Aucun effet indésirable n'a été rapporté [4]. Aucun essai n'est prévu actuellement.

Le tofacitinib par voie topique a été évalué chez des patients ayant une DA plus modérée [5]. L'amélioration du score EASI était de 82 % dans le groupe tofacitinib *versus* 30 % dans le groupe placebo à 4 semaines de traitement. La tolérance était bonne.

■ **Le fezakinumab, anti-IL22 (voie Th22)**

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré une activation de la voie Th22 (IL22), notamment à la phase aiguë de la DA [6]. L'IL22 favorisait l'hyperplasie épithéliale et inhiberait la différenciation des kératinocytes et la formation de la barrière cutanée (en inhibant la filaggrine et la loricingrine). Un essai de phase IIa randomisé, contrôlé, a évalué, chez 60 patients adultes ayant une DA, la tolérance et l'efficacité du fezakinumab (anticorps monoclonal anti-IL22, administration par voie intraveineuse toutes les 2 semaines, ILV-094).

Cet essai montre une amélioration du SCORAD (score entre 0 et 103) entre le début et à 12 semaines du traitement (critère de jugement principal) plus importante dans groupe fezakinumab (réduction de $13,8 \pm 2,7$ points) que dans le groupe placebo (réduction de $8,0 \pm 3,1$). Le SCORAD 50 (amélioration de 50 % du score) était obtenu pour 22,5 % des patients du groupe fezakinumab *versus* 15 % dans le groupe placebo, à 12 semaines. Un effet rémanent était observé à 10 semaines de la dernière injection intraveineuse. La tolérance est bonne [7]. Cibler la voie Th22/IL22 pourrait être une alternative thérapeutique intéressante, en particulier chez les patients ne répondant pas au dupilumab ciblant la voie Th2.

■ **Molécules ciblant la voie Th17**

Les lymphocytes Th17 sont impliqués dans la physiopathologie de la DA, notamment à la phase chronique, en particulier sous l'action de l'interleukine IL23 stimulant leur prolifération. Ainsi, une régulation négative de l'interleukine 23 pourrait être une cible potentielle dans le traitement de la DA. Le rôle de ces lymphocytes Th17 dans la DA a été montré chez des patients asiatiques [8].

1. Le secukinumab, anti-IL-17A

L'interleukine 17A est produite par les lymphocytes Th17 auxiliaires. Des travaux ont montré que cette cytokine était élevée dans le sang périphérique et les lésions cutanées de patients ayant une DA et qu'elle stimulerait la réponse Th2 à la phase aiguë de l'inflammation de la DA [9]. Elle diminuerait également l'expression de la filaggrine, protéine clé de la barrière cutanée [10].

Deux essais randomisés contrôlés contre placebo de phase II évaluant l'efficacité du secukinumab chez des patients adultes souffrant de DA ont été proposés : l'un est en cours (NCT03568136), l'autre a fini sa phase de recrutement (NCT02594098). Les résultats devraient être connus dans le courant de l'année 2019.

Deux essais sont en cours évaluant la tolérance et l'efficacité d'un anticorps monoclonal ciblant l'IL-17C (MOR106, Galapagos NV, voie intraveineuse, NCT03568071 et NCT03689829).

2. L'ustekinumab, anti-IL12/IL23

Deux essais randomisés contrôlés contre placebo ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'ustekinumab chez des patients adultes ayant une DA. Un des essais a été réalisé chez des patients japonais. Les résultats ont été publiés et sont négatifs : l'ustekinumab n'améliore pas les patients ayant une DA par rapport au placebo, à 12 semaines [11]. L'autre essai réalisé aux États-Unis ne montre pas d'amélioration notable chez les patients traités par ustekinumab par rapport au placebo à 16 semaines de traitement [12].

■ **Inhibiteurs de phosphodiesterase topique et oral**

Les inhibiteurs de phosphodiesterase réguleraient plusieurs cytokines impli-

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

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

quées dans la dermatite atopique dont les interleukines IL17, IL22, IL13, IL31, IL33 et IL5.

● L'aprémilast

L'aprémilast a une AMM en France pour le traitement du psoriasis et du rhumatisme psoriasique. Un essai de phase II récemment publié a montré une amélioration modérée avec une diminution du score EASI de 31 % pour l'aprémilast à 40 mg *versus* 11 % pour le placebo, à 12 semaines de traitement. Les effets indésirables sous aprémilast étaient plus fréquents, incluant nausée, diarrhée, céphalée et nasopharyngite [13].

● Le crisaborole

L'utilisation d'un inhibiteur de la phosphodiesterase topique (crisaborole) a été approuvée par la FDA en décembre 2016 pour le traitement de la DA légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans [14]. Il n'a pas été comparé aux corticoïdes locaux ni au tacrolimus topique. Il est en cours d'étude par l'Agence européenne des médicaments (EMA).

■ Conclusion

Les options thérapeutiques dans la prise en charge des patients ayant une dermatite atopique modérée à sévère vont s'élargir dans les années à venir. En plus

des traitements ciblant la voie Th2, plusieurs molécules ciblant d'autres voies sont en cours d'évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

- ZHOU L, LEONARD A, PAVEL AB *et al.* Age-specific changes in the molecular phenotype of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2019 Jan 24. pii: S0091-6749(19)30107-1
- BAO L, ZHANG H, CHAN LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT*, 2013;2:e24137.
- GUTTMAN-YASSKY E, SILVERBERG JI, NEMOTO O *et al.* Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:913-921.e9.
- LEVY LL, URBAN J, KING BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:395-399.
- BISSONNETTE R, PAPP KA, POULIN Y *et al.* Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*, 2016;175:902-911.
- ESAKI H, BRUNNER PM, RENERT-YUVAL Y *et al.* Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;138:1639-1651.
- GUTTMAN-YASSKY E, BRUNNER PM, NEUMANN AU *et al.* Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conven-
- tional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:872-881.e6.
- NODA S, SUAREZ-FARINAS M, UNGAR B *et al.* The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;136:1254-1264.
- DHINGRA N, GUTTMAN-YASSKY E. A possible role for IL-17A in establishing Th2 inflammation in murine models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2014;134:2071-2074.
- GUTOWSKA-OWSIAK D, SCHAUPP AL, SALIMI M *et al.* IL-17 downregulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol*, 2012;21:104-110.
- SAEKI H, KABASHIMA K, TOKURA Y *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol*, 2017;177:419-427.
- KHATTRI S, BRUNNER PM, GARCET S *et al.* Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2017;26:28-35.
- SIMPSON E, IMAFUKU S, POULIN Y *et al.* A Phase 2 Randomized Trial of Apremilast in Patients With Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2019;139:1063-1072.
- PALLER AS, TOM WL, LEBWOHL MG *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:494-503.e6.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : Sanofi-Genzyme (orateur).

Information du Centre de Santé Sabouraud

Le Centre de Santé Sabouraud dans l'enceinte de l'hôpital Saint-Louis propose, suite à des retraites et à des départs en province, des vacances de dermatologie fixes ou variables à partir du 1^{er} octobre 2019 :

- Vacances payées en salaire en fonction des actes réalisés.
- Cumul emploi-retraite possible sans cotisation CARMEF.

Pour les dermatologues intéressés, contacter le Dr Reygagne : p.reygagne@centresabouraud.fr

T : 01 42 49 39 37 ou 06 80 90 53 75.

Le dossier – Nouveaux traitements ciblés de la DA

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Dupilumab dans la dermatite atopique : où en est-on ?

- Le premier traitement biologique de la dermatite atopique (DA) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2018 en Europe (dupilumab) chez l'adulte.
- Le dupilumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG4 dirigé contre le récepteur α de l'interleukine 4 (IL4) inhibant à la fois les voies de signalisation de l'IL4 et de l'IL13, deux cytokines majeures de la physiopathologie de la DA.
- En monothérapie, les essais randomisés ont montré que 5 malades sur 10 étaient très améliorés à 4 mois (amélioration d'au moins 75 % du score EASI initial) dans le bras dupilumab contre 1 malade sur 10 dans le bras placebo.
- En association avec les dermocorticoïdes, 7 malades sur 10 sont très améliorés à 4 mois dans le bras dupilumab et dermocorticoïdes.
- Ce traitement entraîne des épisodes d'inflammation de la surface oculaire qualifiés de "conjonctivites" chez 8 à 22 % des sujets dans les essais randomisés *versus* 2 à 11 % dans les bras contrôles. Ces épisodes, souvent transitoires, semblent plus fréquents en vie réelle. Leur physiopathologie est mal comprise et leur prise en charge n'est pour le moment pas codifiée. Il est recommandé d'informer systématiquement les patients avant le début du traitement et de les suivre avec un ophtalmologiste en cas de survenue de complications oculaires.
- Des hyperéosinophilies asymptomatiques et transitoires sont assez fréquentes.
- On observe parfois au début du traitement l'apparition d'une dermatite de la tête et du cou, souvent transitoire.

Le boom des thérapies de la voie Th2 dans la dermatite atopique

- Les thérapeutiques actuelles dans la dermatite atopique confirment l'importance de la voie Th2 dans cette maladie.
- Les anticorps monoclonaux ciblant l'IL13 sont actuellement les plus avancés dans leur développement.
- D'autres cibles thérapeutiques de la voie Th2 sont en cours de développement précoce et permettront d'élargir l'arsenal thérapeutique de la DA.

Thérapies ciblées en dehors de la voie Th2

- La physiopathologie de la DA est complexe, avec plusieurs profils cliniques liés à des mécanismes physiopathologiques différents se modifiant également avec l'âge.
- Le dupilumab a ouvert la voie des thérapies ciblées dans la DA et confirme l'importance de la voie Th2 mais il ne permet probablement pas de répondre à tous les besoins.
- D'autres molécules ciblant entre autres les voies Th17/Th22 sont en cours d'évaluation dans la dermatite atopique, notamment les anti-JAK, les anti-IL22, les anti-IL-17A et les inhibiteurs de phosphodiesterase.

I Revues générales

Dermatologie du scrotum

RÉSUMÉ : Les dermatoses du scrotum sont nombreuses. Elles regroupent des dermatoses spécifiques de cette localisation (syndrome du scrotum rouge, scrotodynie...), des dermatoses génitales présentes également sur le pénis et la vulve (néoplasies intraépithéliales, maladie de Paget extra-mammaire) et des dermatoses communes à l'ensemble du tégument (psoriasis, lichen plan...). Leur prise en charge nécessite de connaître au préalable les variations physiologiques du scrotum et de prendre en compte le retentissement psychologique particulier des dermatoses dans leur localisation génitale (altération de la qualité de vie, dysfonction sexuelle).



J.-N. DAUENDORFFER
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les variations physiologiques du scrotum

1. Hyperpigmentation

L'hyperpigmentation du raphé médian correspond à une variation physiologique présente chez 86 % des hommes (*fig. 1*) [1]. Elle est plus fréquente dans sa partie scrotale que pénienne, sous la forme d'une bande pigmentée asymptomatique cheminant longitudinalement sur la partie médiane et ventrale du four-



Fig. 1 : Hyperpigmentation du raphé médian.

reau du pénis et sur la partie médiane du scrotum. Une hyperpigmentation de la peau scrotale par rapport au reste du tégument est par ailleurs habituelle.

2. Angiokératomes

Les angiokératomes du scrotum correspondent à des papules angiomeuses plus ou moins kératosiques, le plus souvent asymptomatiques mais possiblement douloureuses en cas de thrombose (*fig. 2*). Si leur prévalence et leur nombre augmentent avec l'âge, leur profusion et leur extension au-delà des organes génitaux externes (OGE) doivent faire rechercher une maladie de Fabry. Le lien entre angiokératomes du scrotum et varicocèle sous-jacent n'est pas clairement établi, du fait d'études aux résultats contradictoires.



Fig. 2 : Angiokératomes du scrotum.

Une demande de correction à visée esthétique peut être souhaitée par certains patients. Leur correction peut être réalisée en prenant soin au préalable de rassurer les patients en affirmant leur caractère physiologique. Leur traitement peut faire appel à l'électrocoagulation ou aux lasers vasculaires, avec une meilleure efficacité du laser ND:YAG par rapport au laser à colorant pulsé, probablement du fait d'une moindre pénétration tissulaire de ce dernier [2].

3. Hyperlaxité scrotale

Une hyperlaxité du scrotum s'observe occasionnellement, source de gêne lors de la pratique de certaines activités sportives comme le cyclisme. Une correction chirurgicale de type "lifting" du scrotum peut être discutée.

Les anomalies du raphé médian scrotal [3]

1. Kyste du raphé médian

Les kystes du raphé médian peuvent apparaître tout au long du raphé, du méat urétral jusqu'à l'anus. Ils sont uniques ou multiples et, dans ce cas, contigus (constituant alors un canal) ou séparés. Rarement visibles à la naissance, leur taille est croissante de l'enfance à l'âge adulte, constituant un motif de consultation parfois tardif, notamment du fait de la gêne esthétique ou des complications possibles (gêne mécanique lors des rapports sexuels, inflammation, surinfection).

Cliniquement, on observe une papule ou un nodule de surface lisse, couleur peau normale, parfois translucide. Leur prise en charge est réalisée par exérèse chirurgicale simple puis suture directe. En cas de kyste de petite taille et non gênant, on peut proposer une simple incision du kyste (possiblement suivie d'une électrocoagulation) ou une abstention thérapeutique.

2. Autres anomalies du raphé médian

La déviation du raphé médian peut être isolée ou associée à un hypospadias. Dans une étude portant sur 80 enfants avec hypospadias et 80 cas contrôles, une déviation du raphé médian était observée dans respectivement 88,8 % et 13,7 % des cas. Une déviation à droite serait plus susceptible d'être associée à un hypospadias qu'une déviation à gauche.

La division du raphé médian est une anomalie rare, affectant le raphé en un ou plusieurs points, laissant apparaître entre les deux "branches" du raphé une zone de peau normale ou hyperpigmentée. La division peut être progressivement extensive, amenant le patient à consulter. Elle peut être isolée et discrète ou s'associer à d'autres anomalies congénitales de la fusion embryonnaire comme le scrotum bifide (par défaut de fusion de plis labio-scrotaux) et l'hypospadias (par défaut de fusion des plis urétraux).

Un sinus est défini par un canal borgne bordé par un épithélium. Contrairement au sinus pénoscrotal acquis (secondaire à une infection par fistulisation), le sinus congénital médian est rare (**fig. 3**). Il peut être asymptomatique ou se compliquer d'un écoulement ou de douleur (en cas de surinfection). Une antibiothérapie est indiquée en cas d'écoulement purulent, le traitement définitif étant chirurgical. Les diagnostics différentiels à considérer sont représentés par des fistulisa-



Fig. 3 : Sinus congénital du raphé médian.

tions secondaires à une hidrosadénite supprimée (maladie de Verneuil), à une orchépididymite infectieuse (notamment tuberculeuse) ou à un abcès scrotal.

Les dermatoses inflammatoires du scrotum

Le psoriasis génital est fréquent puisque sa prévalence a été récemment évaluée à 43 % dans une étude prospective française [4]. L'atteinte du scrotum est fréquente, non ou peu squameuse (**fig. 4**) du fait de l'humidité locale, souvent prurigineuse, parfois fissuraire. La particularité du psoriasis génital est d'être associé à une altération plus importante de la qualité de vie générale et sexuelle que le psoriasis extra-génital. Les topiques dermocorticoïdes sont habituellement bien tolérés, contrairement aux dérivés de la vitamine D qui gardent un intérêt en cas d'association du psoriasis à des condylomes. La photothérapie, UVA ou UVB, est contre-indiquée du fait d'un risque majoré dose-dépendant de carcinome épidermoïde cutané photo-induit.



Fig. 4 : Psoriasis scrotal érythémato-squameux.



Fig. 5 : Papules lichéniennes (lichen plan) du scrotum.

Revue générale



Fig. 6 : Chancre syphilitique scrotal.



Fig. 7 : Nodules scabieux scrotaux.

De nombreuses autres dermatoses inflammatoires peuvent se localiser au scrotum, comme l'eczéma (dermatite atopique ou eczéma de contact), le lichen plan (fig. 5), le vitiligo, la maladie de Hailey-Hailey...

Les dermatoses infectieuses du scrotum

Le scrotum peut être le siège d'infections bactériennes (impétigo, trichobactériose, syphilis...) (fig. 6), virales (condylomes, herpès, zona, *molluscum contagiosum*...), fongiques (candidose, dermatophytie) ou ectoparasitaires (gale, morpions) (fig. 7) dont la prise en charge n'est pas spécifique pour le scrotum et qui ne seront donc pas approfondies

dans cet article. D'autres, sans en être exclusives, sont plus spécifiques du scrotum et méritent d'être développées.

1. Tumeur de Buschke-Lowenstein

La tumeur de Buschke-Lowenstein (TBL), ou condylome géant, est une tumeur épithéliale décrite par Buschke et Lowenstein en 1925 [5]. Elle se distingue d'un condylome acuminé par sa taille, son potentiel de refoulement des tissus avoisinants et le risque de transformation en carcinome épidermoïde invasif. L'absence de rupture de la membrane basale dermo-épidermique et l'absence d'évolution métastatique (en l'absence de transformation en carcinome épidermoïde) la différencient du carcinome épidermoïde auquel elle peut ressembler cliniquement. Il s'agit d'une tumeur verruqueuse exophytique affectant plus fréquemment l'homme (*sex ratio* : 2,3), avec une prédilection pour les zones génitales, périanales et périnéales (fig. 8).

L'IRM du pénis et du scrotum, voire l'IRM ou le scanner du pelvis sont indiqués afin d'évaluer l'invasion locale de la tumeur et de guider le geste chirurgical. Le traitement chirurgical de la TBL repose sur l'exérèse complète de la lésion avec marge d'exérèse large quoique non codifiée, afin de diminuer le risque de récurrence locale qui reste important même en cas d'exérèse cliniquement et histologiquement complète. La vaporisation au laser CO₂, moins mutilante que l'exérèse chirurgicale classique, n'a été rapportée qu'au travers de quelques cas cliniques,



Fig. 8 : Tumeur de Buschke-Lowenstein du scrotum.

dont certains avec une absence de récurrence après un recul de 10 ans. Une transformation en carcinome épidermoïde invasif peut survenir tardivement, après plusieurs années d'évolution, et expose au risque d'évolution métastatique ganglionnaire et viscérale.

2. Érysipèle du scrotum [6]

L'érysipèle se caractérise par un œdème aigu inflammatoire du scrotum, parfois douloureux. Des signes régionaux (adénopathies inguinales) ou généraux (fièvre) doivent être recherchés. Parallèlement aux facteurs de risque généraux partagés avec l'érysipèle de jambe (diabète, immunosuppression, alcoolisme), des facteurs locaux spécifiques à la localisation scrotale ont été décrits : dermatose sous-jacente, rasage, chirurgie, traumatisme, lymphœdème chronique pénoscrotal.

Le traitement repose sur une antibiothérapie active sur les germes habituellement responsables, à savoir les streptocoques bêta-hémolytiques : amoxicilline 3 à 4,5 g par jour *per os* (en cas d'allergie aux pénicillines : pristinamycine ou clindamycine). En cas d'érysipèle survenant au décours d'un rapport sexuel, le traitement antibiotique reposera sur l'association amoxicilline/acide clavulanique active non seulement sur les bactéries habituelles de l'érysipèle génital (streptocoques bêta-hémolytiques), mais aussi sur les bactéries Gram-négatives et les bactéries anaérobies.

3. Gangrène de Fournier [7]

La gangrène de Fournier est une infection sévère engageant le pronostic vital consistant en une dermohypodermite bactérienne nécrosante génitale, périnéale et périanales. Elle constitue une urgence médico-chirurgicale dont le pronostic est corrélé à la rapidité de la prise en charge. Elle survient quasiment exclusivement chez les sujets masculins, le plus souvent immunodéprimés, à partir

Celgene vous informe de la retransmission
EN DIRECT du symposium
organisé dans le cadre des **15^{es} JIRD**



**Psoriasis en plaques modéré :
vers une prise en charge
plus personnalisée ?**



- **Introduction :**
Dr Olivier COGREL (Bordeaux)
- **À l'hôpital, quelle est la place des traitements systémiques non biologiques ?**
Dr Pierre-André BECHEREL (Antony)
- **En pratique libérale, comment prendre en charge le patient atteint de psoriasis en plaques dans sa forme modérée ?**
Dr Danielle BOUILLY-AUVRAY (Dijon)
- **Psoriasis en plaques modéré et atteinte unguéale : quelle prise en charge envisager ?**
Dr Olivier Cogrel (Bordeaux)
- **À vos Cas, prêt, partez !
Cas cliniques interactifs**
Dr Olivier COGREL, Dr Pierre-André BECHEREL,
Dr Danielle BOUILLY-AUVRAY

Ce symposium sera également retransmis en direct :
<https://sympocelgene.jird.info>



I Revues générales

d'une porte d'entrée colorectale ou génito-urinaire. La phase de nécrose est précédée par une phase fugace comportant un érythème ou un œdème du scrotum et/ou du pénis, associé à des signes généraux (fièvre inconstante, hypothermie, frissons, irritabilité, lombalgies).

Le diagnostic différentiel entre l'érysipèle et la gangrène périnéale de Fournier se pose lors de la phase précoce prénécrotique de celle-ci. Le bilan étiologique repose sur un scanner pelvien qui pourra également objectiver des collections aériques possibles même en l'absence de crépitations à l'examen clinique. L'infection est le plus souvent polymicrobienne, associant des bactéries aérobies et anaérobies. Le traitement en urgence comprend donc une triple antibiothérapie associant une bêtalactamine, un aminoside et le métronidazole, un débridement chirurgical au bloc opératoire sous anesthésie générale et des mesures de réanimation médicale.

Dermatoses tumorales bénignes

Kystes épidermiques scrotaux

Les kystes épidermiques du scrotum sont fréquents. Ils sont d'origine follicu-



Fig. 9 : Kystes épidermiques multiples du scrotum.

laire, d'où leur localisation préférentielle sur le scrotum, et doivent être distingués d'une calcinose scrotale (fig. 9) Leur inflammation est possible mais rare. Leur exérèse peut être souhaitée par le patient, en particulier lorsqu'ils sont nombreux, à l'origine d'une gêne esthétique mais aussi fonctionnelle (sensation de pesanteur du scrotum, douleur lors des activités sportives). Une exérèse chirurgicale sous anesthésie locale peut être proposée, parfois en monobloc en cas de kystes multiples contigus. Une exérèse s'aidant du laser CO₂ peut constituer une alternative à l'exérèse chirurgicale classique, plus rapide et moins hémorragique que l'exérèse chirurgicale lorsque les kystes sont nombreux.

Les dermatoses tumorales précancéreuses et cancéreuses

1. Néoplasies intraépithéliales [8]

Les néoplasies intraépithéliales (NIE) sont des lésions génitales définies sur le plan histologique par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intraépithéliales et pouvant évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif. Il est d'usage de distinguer histologiquement les NIE bowénoïdes (maladie de Bowen et papulose bowénoïde) et les NIE différenciées, les premières étant liées à une infection à papillomavirus (HPV 16 essentiellement), les secondes survenant le plus souvent sur une dermatose pénienne chronique (lichen scléreux voire lichen plan).

L'atteinte scrotale est plus rare que l'atteinte pénienne et concerne plus particulièrement la papulose bowénoïde (fig. 10). Le caractère volontiers multifocal des lésions de papulose bowénoïde rend l'exérèse chirurgicale le plus souvent inadaptée. La stratégie de traitement est identique à celle des condylomes, quoique les résistances aux traitements locaux habituels (cryothérapie et imiquimod notamment) et les récurrences



Fig. 10 : Papulose bowénoïde du scrotum.

soient plus fréquentes en cas de papulose bowénoïde, expliquant la fréquente nécessité de recourir à une vaporisation au laser CO₂.

2. Maladie de Paget du scrotum

La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM) du scrotum peut être associée à un adénocarcinome viscéral sous-jacent ou se compliquer d'une extension invasive (MPEM invasive avec risque d'évolution métastatique) (fig. 11). Le traitement de référence de toute MPEM



Fig. 11 : Maladie de Paget du scrotum.

repose sur l'exérèse chirurgicale, car seule l'étude histologique de toute la surface lésionnelle permet d'éliminer une zone invasive. Le laser CO₂ ne permet pas d'atteindre en profondeur l'ensemble des annexes pilosébacées, ce qui explique les récurrences fréquentes. Il ne permet pas non plus de déceler une zone invasive, du fait de l'absence d'examen histologique de l'ensemble de la pièce d'exérèse. Son utilisation nécessite donc d'être discutée en RCP.

■ Autres dermatoses scrotales

1. Prurit scrotal

Le prurit scrotal chronique est un motif fréquent de consultation, à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Ce prurit est dit idiopathique ou essentiel en l'absence de cause locale inflammatoire (eczéma de contact, dermatite atopique, psoriasis...), infectieuse (gale, morpions, érythrasma, trichobactériose...), tumorale bénigne (acanthomes épidermiques...) ou maligne (maladie de Paget) et de cause systémique. Ce prurit scrotal idiopathique pourrait être neurogène ou psychogène ou en rapport avec un terrain atopique sous-jacent. Il peut être nu ou associé à des lésions de grattage (excoriations et/ou lichénification) (*fig. 12*).



Fig. 12 : Lichénification médio-scrotale.

Le traitement empirique repose sur les dermocorticoïdes. En cas d'échec, de nombreux traitements ont été proposés mais nécessiteraient d'être mieux évalués : tacrolimus (hors AMM), capsaïcine, antihistaminiques, traitements anti-neuropathiques...

2. Syndrome du scrotum rouge

Le syndrome du scrotum rouge se traduit par des flushs douloureux (à type de brûlures) parfois associés à un érythème permanent du scrotum (*fig. 13*), celui-ci devant être différencié d'un érythème scrotal physiologique asymptomatique. Il pourrait correspondre à une localisation scrotale de rosacée ou d'érythémalgie ou à une neuropathie (hypothèse



Fig. 13 : Syndrome du scrotum rouge.

POINTS FORTS

- La tumeur de Buschke-Lowenstein se distingue d'un condylome acuminé par sa taille, son potentiel de refoulement des tissus avoisinants et le risque de transformation en carcinome épidermoïde invasif.
- L'érysipèle scrotal doit impérativement être distingué de la phase prénécrotique d'une gangrène périnéale de Fournier qui peut mettre en jeu le pronostic vital.
- La maladie de Paget extra-mammaire du scrotum peut être associée à un adénocarcinome viscéral sous-jacent ou se compliquer d'une extension annexielle invasive.
- Le syndrome du scrotum rouge se traduit par des flushs douloureux (à type de brûlures), parfois associés à un érythème permanent du scrotum.

neurovasculaire). Le diagnostic est clinique, sans nécessité de recours à la biopsie du scrotum.

Le traitement repose sur l'arrêt des dermocorticoïdes lorsque ceux-ci ont été prescrits dans l'hypothèse d'un eczéma ou d'un psoriasis, et sur l'utilisation d'un traitement oral par doxycycline ou traitement antineuropathique (amitriptyline, gabapentine ou prégabaline). L'efficacité d'un bêtabloquant, le carvedilol, a été rapportée mais mérite d'être confirmée [9].

3. Scrotodynie

La scrotodynie, analogue chez l'homme de la vulvodynie féminine, correspond à une sensation de douleur ou de brûlure cutanée du scrotum, contrastant avec un examen physique cutané strictement normal. Elle peut être isolée ou associée à une pénodynie, réalisant une pénoscrotodynie. Le diagnostic repose sur l'exclusion des autres causes de douleurs scrotales chroniques :

- **Une douleur projetée**, perçue sur le scrotum mais ayant une origine vésicale (syndrome douloureux vésical), prostatique (prostatite chronique/syndrome douloureux pelvien chronique) ou

Revue générale

musculo-squelettique (souvent accompagnée de douleurs testiculaires).

● **Une douleur neuropathique** : névralgie pudendale par compression du nerf pudendal (ou nerf honteux interne) dans le canal d'Alcock à évoquer lorsque la symptomatologie est unilatérale, à type de brûlures. L'atteinte peut s'étendre à l'ensemble du territoire innervé par le nerf pudendal, allant du pénis à l'anus. Une exploration neuroradiologique (IRM rachidienne et pelvienne) doit être réalisée en cas de paresthésies, de troubles sphinctériens et d'anomalies à l'examen neurologique clinique (hypoesthésie, anomalies des réflexes ostéo-tendineux, syndrome pyramidal), afin d'éliminer une neuropathie périphérique radiculaire (syndrome de la queue de cheval, canal lombaire étroit...), plexique (atteinte du plexus pudendal après amputation du rectum, après étirement sur une table de chirurgie orthopédique...) ou tronculaire autre que la compression du nerf pudendal dans le canal d'Alcock (neuropathie métabolique, toxique ou infectieuse).

● **Une douleur d'origine psychologique ou psychiatrique** : traumatismes répétés par activités sexuelles multiples ou

par des auto-examens répétés lors de troubles obsessionnels compulsifs.

Le traitement de la scrotodynie consiste à confirmer au patient l'existence d'une pathologie en la nommant et à le rassurer quant à l'absence de maladie sexuellement transmissible et de cancer sous-jacent. Le traitement médicamenteux est inconstamment efficace et repose sur des cas rapportés isolés rapportés et par analogie au traitement des vulvodynies : antidépresseurs tricycliques (amitriptyline), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, prégabaline ou gabapentine. Les traitements potentiellement sédatifs seront administrés de préférence le soir, à la dose minimale efficace. Des thérapies cognitivo-comportementales peuvent être proposées.

BIBLIOGRAPHIE

1. MICHAJLOWSKI I, SOBJANEK M, MICHAJLOWSKI J *et al.* Normal variants in patients consulted in the Dermatology Clinic for lesions of the male external genitalia. *Cent European J Urol*, 2012;65:17-20.
2. IBRAHIM SM. Pulsed dye laser versus long pulsed Nd:YAG laser in the treatment of angiokeratom of Fordyce: a randomized, comparative, observ-

er-blinded study. *J Dermatol Treat*, 2015;7:1-5.

3. DAUENDORFFER JN, BAGOT M, JANIER M. Le raphé médian chez l'homme. *Ann Dermatol Vénérol*, 2015;142:710-713.
4. LARSABAL M, LY S, SBIDIAN E *et al.* GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *Br J Dermatol*, 2019;180:647-656.
5. DAUENDORFFER JN, CAVELIER-BALLOY B, BAGOT M *et al.* Tumeur de Buschke-Lowenstein pénoscrotale. *Ann Dermatol Vénérol*, 2016;143:796-798.
6. DAUENDORFFER JN, MONGIAT-ARTUS P, JANIER M *et al.* L'érysipèle du pénis et du scrotum. *Ann Dermatol Vénérol*, 2018;145:548-551.
7. DAUENDORFFER JN, DESGRANDCHAMPS F, JANIER M *et al.* Urgences uro-génitales en dermatologie. *Ann Dermatol Vénérol*, 2019 [Epub ahead of print]
8. DAUENDORFFER JN, CAVELIER-BALLOY B, BAGOT M *et al.* Les néoplasies intra-épithéliales bowénoïdes HPV-induites du pénis. *Ann Dermatol Vénérol*, 2017;144:220-224.
9. MERHI R, AYOUB N, MRAD M. Carvedilol for the treatment of red scrotum syndrome. *JAAD Case Rep*, 2017;3:464-466.

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

Information des Laboratoires Bailleul

Fenticonazole Bailleul 2 %

Les Laboratoires Bailleul annoncent la commercialisation de la spécialité Fenticonazole Bailleul 2 % crème, générique de Lomexin 2 % crème.

Fenticonazole Bailleul 2 % crème est disponible en 2 conditionnements :

- tube de 15 grammes, CIP 3011769, remboursé par la Sécurité sociale agréée aux collectivités.
- tube de 30 grammes, CIP 3011770, remboursé par la Sécurité sociale agréée aux collectivités (demande d'agrément aux collectivités en cours).

Revue générale

Cannabis et peau

RÉSUMÉ : Le dermatologue peut, dans certains cas, jouer un rôle majeur dans la détection et la prise en charge des diverses et nombreuses affections cutanéomuqueuses liées à l'usage du cannabis. En d'autres mots, la connaissance ou la reconnaissance de ces pathologies est indispensable pour tout praticien confronté aux usagers du cannabis, qu'ils soient "inconnus, soupçonnés ou avérés". Les dermatologues travaillant en milieu carcéral sont particulièrement concernés.



D. TENNSTEDT¹, J. DUBOIS²

¹ Service de Dermatologie, Cliniques Universitaires St. Luc, BRUXELLES (Belgique).
² Hôpital neuchâtelais, NEUCHÂTEL (Suisse).

■ Généralités [1]

Le chanvre, classiquement appelé par son nom latin *cannabis*, est un type de plante qui fleurit annuellement et appartient à l'ordre des Urticales, ainsi qu'à la famille des *Cannabaceae*. Selon Linné (1753), le genre *Cannabis* dont le nom binominal est *Cannabis Sativa L.* a été, peut être artificiellement, subdivisé en 4 phénotypes bien différents et distincts.

Depuis toujours, le chanvre a été souvent utilisé puisqu'on le connaît depuis le Paléolithique ! Toutefois, ce n'est que depuis le début du xx^e siècle qu'il a été soit interdit, soit fortement réglementé en raison d'importantes propriétés psychotropes qu'il peut engendrer.

Le chanvre en tant que tel peut être utilisé dans d'innombrables activités industrielles : combustible, matériaux de construction, isolation phonique et thermique, production d'huiles, papiers, cordes, lits, tissus, produits alimentaires tant pour les humains que pour les animaux, médicaments, etc. Il est également employé dans la fabrication de matériaux composites en association avec différentes matières plastiques. À l'heure actuelle, de nombreux pays d'Europe cultivent cette plante pour ses propriétés de biocarburant.

Il est évident que le cannabis est surtout consommé en usage privé dit "récréatif"

et est classiquement reconnu en tant que drogue douce. Le risque premier de l'emploi de la drogue est lié au développement d'une dépendance psychologique entraînant une échappatoire à la vie réelle. Par ailleurs, la consommation de cannabis diminue les réflexes, augmentant ainsi nettement la survenue d'accidents routiers [2, 3].

Il faut enfin signaler que circulent actuellement de nombreuses *fake news* et sources de propagande, voire de désinformation au sujet du cannabis, opposant classiquement ses partisans à ses détracteurs.

Quantité d'études ont été réalisées sur le plan médical. Bien que certaines d'entre elles se contredisent encore, de nouveaux consensus semblent se dégager sur le plan de la santé.

■ Terminologie

Par mesure de facilité, les cultivateurs de la filière non récréative désignent le cannabis et ses sous-espèces par différentes appellations telles que chanvre cultivé, chanvre agricole, chanvre indien, chanvre afghan, chanvre sauvage. Tandis que les "cultivateurs" à usage récréatif emploient la terminologie latine, elle-même empruntée à la nomenclature botanique, *Cannabis sativa*, *indica*, *ruderalis* ou *afghanica*.

I Revues générales

Le chanvrier est une personne qui travaille le chanvre. La chanvrière, en revanche, est une coopérative de production de la plante en question. La chènevière est un champ de chanvre et la cannebière un champ de chanvre situé dans le sud de la France... La culture guérilla implique de cultiver du chanvre en pleine nature à l'abri des regards, de manière la plus clandestine possible. Ces agriculteurs sont d'ailleurs appelés les guérilleros. La chènevotte est la tige de chanvre à laquelle on a arraché son écorce. Le chènevis correspond à la graine de chanvre.

■ Pharmacologie [4]

Il existe plus de 60 dérivés cannabinoïdes. La substance psychoactive la plus importante est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) qui se lie aux récepteurs cannabinoïdes CB1/CB2. Le récepteur CB1 est au cœur du phénomène psychotrope et est présent essentiellement au niveau cérébral. Le CB2 est impliqué dans les effets immunitaires et ceux du traitement de la douleur.

Le tétrahydrocannabivarine (TCHV), autre cannabinoïde, provoque également un effet "planant" et intensifie les effets du THC. Il semblerait qu'il puisse jouer un rôle bénéfique sur la glycémie des patients souffrant de diabète de type 2. À l'opposé, le cannabidiol (CBD) fait plutôt office d'antidote, diminuant et régulant ainsi la puissance du THC.

Sur le plan métabolique, le THC est converti en 11-hydroxy-THC, qui est en fait la drogue pharmacologiquement active. Cela explique que, bien souvent, l'effet de la substance dépasse nettement les niveaux de THC mesurables dans le sang.

■ Usage "récréatif" du cannabis

Le cannabis peut donc être consommé comme une cigarette, ou inhalé *via* une pipe à eau ou en vaporisation. Il peut également être ingéré sous forme de

gâteau (*space cakes* ou *brownies*) ou d'infusions... Les possibilités semblent infinies.

La beuh(er), "herbe" en verlan (*weed* en anglais), correspond aux fleurs séchées du cannabis femelle, pouvant être fumées pures ou mélangées avec du tabac. L'esprit créatif de l'humain a mené à une multitude de synonymes : joint, pétard, shit, kif, Marie-Jeanne, ganja, marijuana... La teneur en THC varie de 0,1 à 12 % suivant la provenance et le mode de préparation.

Le haschich (ou H) correspond à la résine du cannabis, à partir de feuilles et fleurs passées au fin tamis. La poudre est ensuite compactée en barquette lorsqu'elle s'oxyde à l'air libre. Si le haschich est "coupé", mélangé avec d'autres substances, il est appelé *shit*. Le *shit* est par définition un produit qui ne se veut pas "pur", tandis que le haschich l'est. La teneur en THC du haschisch peut varier de 10 à 30 %. L'huile de cannabis fabriquée à l'aide de solvants peut être extrêmement concentrée (jusqu'à 80 % de THC). Elle est en général incorporée à du tabac.

Lorsque le cannabis est fumé, entre 15 et 50 % de THC pénètrent dans le système circulatoire et son effet perdure entre 45 minutes et 2 h 30. Les taux sanguins augmentent lorsqu'il est fumé à la pipe car, de par son mécanisme, il faut "tirer" plus fort par bouffée. De ce fait, la fumée est emmenée plus loin dans les voies respiratoires.

Le cannabis peut également être mis en solution dans du lait (lait vert), incorporé à du chocolat, utilisé sous forme de boisson alcoolisée (*Green Dragon*) ou de thé par infusion de feuilles. Dans ce dernier cas, il n'existe que peu ou pas d'action psychoactive (le THC est essentiellement hydrophobe). Ingéré, ses effets débutent après 30 minutes mais peuvent se prolonger de nombreuses heures, ce qui peut engendrer un état d'anxiété, voire de confusion (*bad trip*).

D'autres possibilités existent : le cannabis est simplement chauffé sans être brûlé afin de ne pas obtenir de substances liées à la combustion comme le monoxyde de carbone ou les goudrons, mais uniquement des cannabinoïdes qui sont dans ce cas précis inhalés avec des effets immédiats.

Le Maroc reste le plus grand fournisseur de *weed* et haschich, essentiellement la région du Rif au nord du Maroc. L'autre source majeure de cannabis est l'auto-production ou le petit producteur local : le voisin, l'ami de votre tante, la nouvelle amoureuse de Jérôme...

■ Cannabis, muqueuses et peau : généralités [5-7]

Les effets secondaires du cannabis sur le système tégumentaire (muqueuses et peau) sont relativement aspécifiques et se superposent souvent à ceux du tabac, or les deux produits forment un duo bien connu. Cela rend parfois difficile la dissociation de leurs effets néfastes. De plus, l'usage du cannabis potentialise les effets secondaires liés au tabac. L'usage de cannabis s'accompagne classiquement d'une dilatation de la pupille (mydriase) qui n'est jamais retrouvée avec le tabac seul.

Il faut rappeler que, d'une part, les consommateurs de cannabis mélangent classiquement, pour la fabrication de leur joint, du tabac et du cannabis et que, d'autre part, ils fument volontiers des cigarettes "classiques". Les effets secondaires (et ceci n'est pas valable uniquement pour les muqueuses et la peau) sont donc particulièrement difficiles à distinguer de ceux liés au tabac seul.

La dépendance physique semble exceptionnelle mais elle peut exister (sans doute liée à l'accompagnement de tabac). La fumée de cannabis contient 7 fois plus de goudron et de monoxyde de carbone que la fumée du tabac seule. Fumer 3 joints correspondrait à fumer un paquet de cigarettes. Il est toutefois très difficile

Cicabio Lotion spray, innovation pour vos patients aux peaux abîmées ou irritées

Cicabio Lotion spray

LE SPRAY ASSÉCHANT, APAISANT ET RÉPARATEUR
EFFICACITÉ 8H



TRÈS BONNE
TOLÉRANCE
NON PARFUMÉ

40 ml
ACL 603 686.8



**ASSÈCHE
DURABLEMENT
EFFICACITÉ 8H**

Poudres d'origine minérale + oxyde de Zinc



APAISE

les sensations d'inconfort et de grattage

Actif ANTALGICINE™



RÉPARE

Centella Asiatica & Resvératrol



PROTÈGE l'épiderme

Cuivre / Zinc

Bioderma est une marque fondée sur l'écobiologie qui est au cœur de la démarche NAOS. WWW.NAOS.COM

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

Revue générale

d'affirmer que le cannabis seul accroît ou non le risque de néoplasme (pulmonaire en particulier).

Par ailleurs, le cannabis en consommation chronique diminue la fertilité chez l'homme (baisse marquée de "l'agilité des spermatozoïdes").

Pendant la grossesse, la consommation de cannabis diminue l'activité cérébrale du fœtus et en favorise donc le retard de développement.

Effets secondaires muqueux

[8-10]

Le plus fréquent est la conjonctivite à gros vaisseaux (**fig. 1**).

Une sécheresse de la bouche (glossite atrophique avec xérostomie) ainsi qu'une sensation de langue pâteuse et rêche (parfois recouverte d'un enduit blanchâtre d'allure kératosique) est assez classique. Dans certains cas, la langue est totalement dépapillée. Tous ces phénomènes sont liés à l'action anticholinergique du THC. Une colonisation candidosique est possible, favorisée par l'action immunomodulatrice du THC. Un enduit verdâtre de la face dorsale de la langue peut s'observer et serait lié à la coloration directe de la plante séchée [11]. L'halitose est très fréquente. Une sécheresse des muqueuses nasales avec apparition de croûtes peut s'observer.

L'utilisation de cannabis augmente de manière significative le risque de gin-



Fig. 1 : Conjonctivite à gros vaisseaux chez une fumeuse de cannabis.



Fig. 2 : Parodontite sévère chez un fumeur de cannabis.



Fig. 3 : Hyperplasie gingivale réactionnelle chez un fumeur de cannabis.

givite et de parodontite (**fig. 2**) [12]. Une hyperplasie gingivale réactionnelle (**fig. 3**) importante peut mener à une chirurgie d'ablation. Des cas de stomatite diffuse avec langue dépapillée et ouranite peuvent également s'observer. Une oncogénicité au niveau lingual et oropharyngé est possible, voire probable [13-17].

Le cannabis peut déclencher une réaction particulière à la luette ainsi qu'à la partie postéro-supérieure du palais. Des angioédèmes aigus à type de leucœdème, vraisemblablement par mécanisme toxique plus qu'allergique, ont été rapportés [18, 19]. Ce type d'angioédème survient très précocement après consommation de cannabis sous forme de joint. Le gonflement de la luette peut persister des heures, voire plusieurs jours. L'usage de la cocaïne peut également engendrer ce même type de réaction [20].

Dans la bouche, la présence de caries, voire de perte osseuse alvéolaire, est classique chez les consommateurs au long cours [21].

Effets secondaires cutanés

[22, 23]

Des cas d'urticaire de contact ont été rapportés, essentiellement chez des cultivateurs de cannabis mais également chez des consommateurs (**fig. 4**). Les *prick tests* réalisés à l'aide de la plante séchée ainsi que d'extraits de fleurs femelles sont positifs [24, 25]. Des cas d'hypersensibilité de type 1 (asthme voire anaphylaxie) sont également possibles [26-31]. En revanche, ces réactions ne sont parfois pas de réelles allergies au cannabis. Elles peuvent être provoquées par des moisissures (*Aspergillus* en particulier) qui contaminent parfois le cannabis [32].



Fig. 4 : Urticaire de contact chez un consommateur de joints : face latérale de l'index droit (*prick test* positif).

Le prurit généralisé est une entité reconnue chez le cannabino-phile [33]. L'apparition soudaine de lésions excoriées (**fig. 5 et 6**), voire plus tardivement



Fig. 5 : Lésions excoriées chez une jeune femme importante consommatrice de cannabis.



Fig. 6 : Lésions excoriées chez une jeune femme importante consommatrice de cannabis et sachet contenant "son herbe" : fort grossissement.

Atoderm SOS spray, innovation pour vos patients
aux peaux sèches et irritées à tendance atopique

Atoderm SOS spray

LE RÉFLEXE ANTI-DÉMANGEAISONS
POUR UN APAISEMENT IMMÉDIAT



Flacon 200 ml
ACL 285 463.4

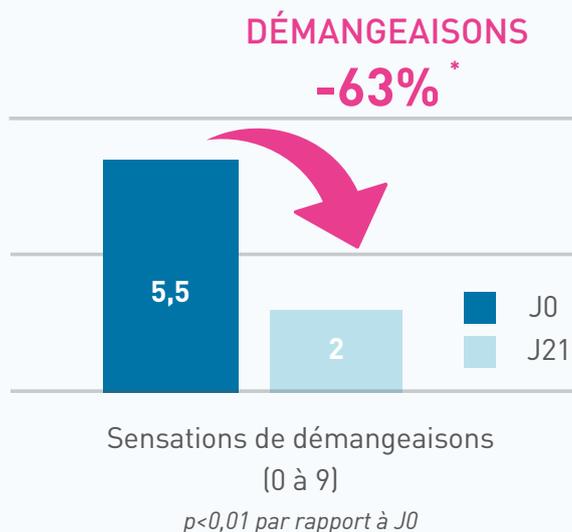
Flacon 50 ml
ACL 285 464.0



APAISE EN
60 SECONDES



ANTI-DÉMANGEAISONS
6 HEURES



Bioderma est une marque fondée sur
l'écobiologie qui est au cœur de la
démarche NAOS. WWW.NAOS.COM

* Étude observationnelle : 120 sujets, 1 à 89 ans, atteints de psoriasis urticaire chronique, prurit sénile ou dermatite atopique

LA BIOLOGIE AU SERVICE DE LA DERMATOLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

I Revues générales



Fig. 7 : Prurigo excorié chez un homme de 25 ans gros fumeur de cannabis.



Fig. 8 : Prurigo excorié chez un homme de 25 ans gros fumeur de cannabis: fort grossissement.

d'un prurigo généralisé sévère (**fig. 7 et 8**), chez la ou le jeune doit systématiquement faire suspecter une consommation de cannabis (souvent importante). La mise au point à l'aide de *prick tests* (*prick-to-prick*) et la mise en évidence d'IgE spécifiques du cannabis permettent parfois d'obtenir un diagnostic de probabilité, voire de certitude. Idéalement, le bilan devrait systématiquement comporter une série de *prick tests* avec les propres cigarettes du patient, un test épicutané à la nicotine avec une feuille de cannabis (lecture immédiate et retardée).

Le THC pourrait être également à la source d'une augmentation du taux de testostérone dans le sang, ce qui peut parfois conduire à des éruptions acnéiformes ainsi qu'à une perte de cheveux.

■ Artérite liée au cannabis [34-40]

L'artérite du cannabis est une complication sévère affectant les vaisseaux périphériques. Elle touche essentiellement les jeunes adultes grands consommateurs de la drogue. Elle est liée aux puissants effets vasoconstricteurs du THC. Le tabac contribue évidemment au processus lésionnel. Un nombre croissant de cas ont été recensés en Europe. L'erreur serait de trop souvent confondre cette artérite avec l'athérosclérose. Dès lors, les risques d'amputation sont élevés car, malgré la prise en charge antiathérosclérotique, les phénomènes occlusifs continueraient à se développer si le sevrage n'est pas recommandé et obtenu ! Il s'agit d'une des plus importantes causes de maladie artérielle occlusive périphérique chez l'adulte en dessous de 50 ans. Il est donc de la responsabilité de tout praticien d'y songer lorsqu'il rencontre un patient présentant des symptômes d'hypovascularisation.

Si le diagnostic et le traitement sont précoces, une revascularisation spontanée complète peut être espérée. Il est évident que cette artérite peut se compliquer d'occlusion irréversible nécessitant une amputation.

L'artérite du cannabis s'observe essentiellement chez les consommateurs de longue date et est aggravée par le tabagisme souvent associé. Elle débute classiquement par des phénomènes de Raynaud. C'est à ces signes qu'il faut être particulièrement attentif. D'autres cas se manifestent par une coloration violacée des extrémités (mains en particulier) (**fig. 9**) associée à de petites nécroses sèches (aux orteils surtout) pouvant évoluer en de grands placards ischémiques et nécrotiques (**fig. 10**). De



Fig. 9 : Coloration violacée du dos des mains chez un consommateur de longue date de cannabis.



Fig. 10 : Artériopathie sévère liée à la consommation de cannabis: placards ischémiques et nécrotiques associés à de petites nécroses sèches.



Fig. 11 : Placards ischémiques et nécrotiques associés à de petites nécroses sèches en "micro-confettis" (fort grossissement) (même patient que **fig. 10**).

petites nécroses dites en "micro confettis" sont assez caractéristiques (**fig. 11**). Divers aspects de "pseudo-engelures" sont possibles (**fig. 12 et 13**). Des phénomènes de claudication intermittente peuvent également précéder l'apparition de lésions ischémiques distales avec ulcères et gangrène. En général, les poulx pédieux et tibiaux sont peu palpables et les extrémités particulièrement froides. Une confirmation à l'aide d'ultrasonographie duplex est souhaitable.



Fig. 12: Aspect de "pseudo-engelures" chez un fumeur invétéré de cannabis: fort grossissement (même patient que **fig. 14**).



Fig. 13: Aspect de "pseudo-engelures" chez une fumeuse de cannabis.

Aux ultrasons duplex, les images sont relativement caractéristiques et peuvent différencier l'artérite du cannabis de l'athérosclérose. En général, en ce qui concerne l'artérite au cannabis, les classiques plaques calcifiées d'athérosclérose (athéromasie) le long des artères iléo-fémorales sont absentes et les artères périphériques sous les genoux sont nettement rétrécies ou occluses. Cela permet d'établir le diagnostic différentiel avec l'athérosclérose. En fait, l'artérite liée au cannabis (**fig. 14**) est semblable à la thromboangéite oblitérante (ou maladie de Buerger) tant sur le plan clinique et artériographique que sur le plan thérapeutique [41-44].

Les biopsies cutanées ou vasculaires ne sont pas indiquées en raison du risque important de non-cicatrisation. Il faut également exclure les autres étiologies potentielles de thromboangéite (en particulier les causes médicamenteuses).



Fig. 14: Artérite liée au cannabis: ulcération à l'emporte-pièce et début de lymphangite infectieuse.

Bien souvent, la revascularisation chirurgicale n'est pas possible en raison de l'atteinte des petites artères périphériques. Il est impératif d'arrêter le cannabis (et le tabac) de manière définitive. Un traitement, idéalement précoce, par acide acétylsalicylique à la dose de 100 à 200 mg/jour est recommandé. Pour les cas sévères, une perfusion d'iloprost (analogue de prostaglandine) peut être indiquée [45]. La sympathectomie est une alternative. L'amputation peut parfois devenir indispensable.

Par ailleurs, il faut encore signaler que certains joints ("home made") peuvent contenir de grandes quantités d'arsenic

POINTS FORTS

- Les principales manifestations cutanéomuqueuses liées au cannabis sont :
 - une conjonctivite à gros vaisseaux chez une fumeuse de cannabis ;
 - une bouche sèche ;
 - une langue dépapillée ou parfois hyperkératosique ;
 - une gingivite avec atteinte du parodonte ;
 - un angioœdème de la luette ;
 - un prurit généralisé ;
 - une urticaire de contact ;
 - une réaction acnéiforme ;
 - une artérite distale parfois majeure (à type de thromboangéite oblitérante).
- Bien qu'aucun de ces symptômes cutanéomuqueux ne soit spécifique, leur connaissance est indispensable à garder à l'esprit et la responsabilité éventuelle du cannabis devrait systématiquement être suspectée.

(comme c'était le cas dans les années 1950 pour les cigarettes de tabac).

BIBLIOGRAPHIE

1. TENNSTEDT D, SAINT REMY A. Cannabis and skin diseases. *Eur J Dermatol*, 2011;21:5-11.
2. ASBRIDGE M, POULIN C, DONATO A. Motor vehicle collision risk and driving under the influence of cannabis: evidence from adolescents in Atlantic Canada. *Accid Anal Prev*, 2005;37:1025-1034.
3. BATES MN, BLAKELY TA. Role of cannabis in motor vehicle crashes. *Epidemiol Rev*, 1999;21:222-232.
4. ADAMS IB, MARTIN BR. Cannabis: Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, 1996;91:1585-1614.
5. HALL W, SOLOWIJ N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*, 1998;352:1611-1616.
6. THOMAS H. A community survey of adverse effects of cannabis use. *Drug Alcohol Depend*, 1996;42:201-207.
7. TENNSTEDT D. Drogues et peau: ce qu'il faut savoir. L'exemple du cannabis. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145(4S):5-10.
8. SCULLY C. Cannabis, adverse effects from an oromucosal spray. *Br Dent J*, 2007;203:E12.

I Revues générales

9. RAWAL SY, TATAKIS DN, TIPTON DA. Periodontal and oral manifestations of marijuana use. *J Tenn Dent Assoc*, 2012;92:26-31.
10. VERSTEEG PA, SLOT DE, VAN DER VELDEN U *et al.* Effects of cannabis usage on the oral environment: a review. *Int J Dent Hyg*, 2008;6:315-320.
11. GODILLOT C, LAPRIE A, EID C *et al.* Le phénomène de la langue verte, ou le diagnostic par Google. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:429-432.
12. THOMSON WM, POULTON R, BROADVENT JM. Cannabis smoking and periodontal disease among young adults. *JAMA*, 2008;299:525-531.
13. ALDINGTON S, HARWOOD M, COX B *et al.* Cannabis use and cancer of the head and neck: case control study. *Otolaryngol Head-Neck Surg*, 2008;138:374-380.
14. DE CARVALHO MF, DOURADO MR, FERNANDES IB *et al.* Head and neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral Biol*, 2015;60:1750-1755.
15. CAPLAN G, BRIGHAM B. Marijuana smoking and carcinoma of the tongue. Is there an association? *Cancer*, 1989;66:1005-1006.
16. ENDICOTT J, SKIPPER P, HERNANDEZ L. Marijuana and head and neck cancer. *Adv Exp Med Biol*, 1993;335:107-113.
17. ROSENBLATT K, DALING JR, CHEN C *et al.* Marijuana use and risk of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 2004;64:4049-4054.
18. KESTLER A, KEYES L. Uvular angioedema (Quincke's disease). *N Engl J Med*, 2003;349:867.
19. BOYCE SH, QUIGLEY MA. Uvulitis and partial upper airway obstruction following cannabis inhalation. *Emerg Med (Fremantle)*, 2002;14:106-108.
20. CASTRO-VILLAMOR MA, DE LAS HERAS P, ARMENTIA A *et al.* Cocaine-induced severe angioedema and urticaria. *Ann Emerg Med*, 1999;34:296-297.
21. RECHTHAND MM, BASCHIRELAHI N. What every dentist needs to know about cannabis. *Gent Dent*, 2016;64:40-43.
22. WATSON ES, MURPHY JD, TURNER CE. Allergenic properties of naturally occurring cannabinoids. *J Pharm Sci*, 1983;72: 954-955.
23. LISKOW B, LISS JL, PARKER CW. Allergy to marijuana. *Ann Intern Med*, 1971;75:571-573.
24. LINDEMAYR H, JAGER S. Occupational immediate type allergy to hemp pollen and hashish. *Derm Beruf Umwelt*, 1980;28:17-19.
25. MAJUMDAR V, AZAM NA, FINCH T. Contact urticaria to cannabis sativa. *Contact Dermatitis*, 2006;54:127.
26. WILLIAMS C, THOMPSTONE J, WILKINSON M. Work related contact urticaria to cannabis sativa. *Contact Dermatitis*, 2008;58:62-63.
27. SPIEWAK R, GÖRA A, DUTKIEWICZ J. Work-related skin symptoms and type I allergy among astern-Polisch farmers growing hops and other crops. *Ann Agric Environ Med*, 2001;8:51-56.
28. STADTMAUER G, BEYER K, BARDINA L *et al.* Anaphylaxis to ingestion of hempseed (Cannabis sativa). *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112:216-217.
29. STOKES JR, HARTEL R, FORD LB *et al.* Cannabis (hemp) positive skin tests and respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000;85:238-240.
30. VIDAL C. Bronchial asthma due to Cannabis sativa seed. *Allergy*, 1991;46:647-649.
31. STADTMAUER G, BEYER K, BARDINA L *et al.* Anaphylaxis to ingestion of hempseed (Cannabis sativa). *J Allergy Clin Immunol*, 2003;112:216-217.
32. KURUP VP, RESNICK A, KAGEN SL, COHEN SH *et al.* Allergenic fungi and actinomycetes in smoking materials and their health implications. *Mycopathologia*, 1983;82:61-64.
33. SCHWARZENBACH STÖCKLI S, BIRCHER AJ. Generalized pruritus in a patient sensitized to tobacco and cannabis. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007;5:303-304.
34. NOEL B, RUF I, PANIZZON R. Cannabis arteritis. *J Am Acad Dermatol*, 2008;S65-S67.
35. COMBEMALE P, CONSORT T, DENIS-THELIS L *et al.* Cannabis arteritis. *Br J Dermatol*, 2005;152:166-169.
36. LEITHAUSER B, LANGHEINRICH AC, RAU WS *et al.* A 22-year-old woman with lower limb arteriopathy. Buerger's disease, or methamphetamine- or cannabis-induced arteritis? *Heart Vessels*, 2005;20:39-43.
37. DISDIER P, GRANEL B, SERRATRICE J *et al.* Cannabis arteritis revisited – ten new case reports. *Angiology*, 2001;52:1-5.
38. SCHNEIDER HJ, JHA S, BURNAND KG. Progressive arteritis associated with cannabis use. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1999;18:366-367.
39. DISDIER P, SWIADER L, JOUGLARD J *et al.* Artérite du cannabis versus maladie de Léo Buerger. *Presse Med*, 1999;28:71-74.
40. CAZALETS C, LAURAT E, CADOR B *et al.* Artérite du cannabis: quatre nouveaux cas. *Rev Med Interne*, 2003;24:127-130.
41. KARILA L, DANIEL T, COSCAS S *et al.* Artérite progressive induite par le cannabis: un sous-groupe clinique de thrombo-angéite oblitérante? *Presse Med*, 2004;33(18 Suppl):21-23.
42. DISDIER P, CONSTANS J. L'artériographie du cannabis. *Presse Med*, 2000;29:22-26.
43. NOEL B. Thromboangiitis obliterans a new-look for an old disease. *Int J Cardiol*, 2001;78:199.
44. COMBEMALE P, CONSORT T, DENIS-THELIS L *et al.* Cannabis arteritis. *Br J Dermatol*, 2005;152:166-169.
45. NOEL B, PANIZZON RG. Use of duplex ultrasonography in the treatment of thromboangiitis obliterans with iloprost. *Dermatology*, 2004;208:238-240.

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

Revue générale

Particularités de la maladie de Behçet de l'enfant

RÉSUMÉ : La maladie de Behçet est une vascularite systémique d'étiologie inconnue touchant les artères et les veines de différents calibres. Décrite principalement chez l'adulte jeune, elle peut débuter dans l'enfance. Le diagnostic est clinique en l'absence de test diagnostique pathognomonique. L'apparition insidieuse des signes cliniques chez l'enfant rend le diagnostic précoce difficile dans cette tranche d'âge.

Le but de cette revue est de décrire les particularités démographiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives de la maladie chez l'enfant tout en soulignant les différences avec la maladie débutant à l'âge adulte.



M. PIRAM

Service de Rhumatologie pédiatrique,
Centre de référence des maladies auto-
inflammatoires rares et des amyloses (CeRéMAIA),
CHU de Bicêtre, APHP Université Paris Sud,
LE KREMLIN-BICÊTRE.
Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU Sainte-Justine, Université de Montréal,
MONTRÉAL (Canada).

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique touchant les artères et les veines de différents calibres. Décrite principalement chez l'adulte jeune, la MB peut débuter dans l'enfance. Un diagnostic précoce dans cette tranche d'âge est relativement difficile en raison de la rareté de la maladie mais surtout de l'apparition progressive des signes cliniques dans une maladie sans test diagnostique caractéristique.

Épidémiologie

Les premiers symptômes de la maladie de Behçet débutent avant l'âge de 16 ans chez 8 à 17 % des patients mais seuls 5 % présentent une symptomatologie complète avant l'âge adulte [1]. L'âge moyen de début est d'environ 8 ans avec un délai diagnostique d'environ 6 ans [2]. Dans la cohorte nationale iranienne de 6 500 patients, 5 % ont débuté la maladie avant l'âge de 10 ans et 25 % durant la deuxième décennie [3]. La maladie peut exceptionnellement débuter dès la période néonatale, en général chez des enfants dont la mère présente une MB active durant la gros-

sesse [4]. La forme néonatale, d'expression principalement cutanéomuqueuse, est habituellement régressive au cours du 1^{er} trimestre de vie [4].

Le sex-ratio décrit chez l'enfant semble équilibré mais varie selon la symptomatologie : les filles ont plus d'aphtes génitaux tandis que les garçons ont davantage de complications oculaires et vasculaires [2].

La distribution géographique de la MB suit l'ancienne route de la soie, allant du bassin méditerranéen à l'Extrême-Orient avec les prévalences les plus importantes en Turquie, en Iran et en Chine. Cette prédominance ethnique, persistante dans les populations migrantes, ainsi que l'existence de cas familiaux et l'association avec l'allèle B*51 de l'HLA de classe I sont des arguments pour une origine génétique de la maladie [5]. La présence d'antécédents familiaux est plus fréquente dans la MB à début pédiatrique (9 à 42 %) versus 2 à 10 % dans les populations adultes [5]. La prévalence du *cluster* familial est d'autant plus élevée que la maladie débute tôt (< 10 ans) [6].

Revue générale

Clinique

Des critères de classification pédiatriques ont été publiés en 2016 et sont rapportés dans le **tableau I** [2]. Trois critères sur 6 sont nécessaires afin de classer un patient comme ayant une MB pédiatrique avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 88 %.

1. Aphtes buccaux

Les aphtes buccaux récidivants, quasiment toujours présents durant l'évolution (98 %), sont le premier signe de la maladie dans 87 à 98 % des cas [5] avec un âge moyen d'apparition de 8 ans [2]. Ils ne diffèrent pas des aphtes idiopathiques (ulcération à bord net, au pourtour inflammatoire et au centre blanc jaunâtre), se situent principalement sur les lèvres, les joues, la langue et le palais, et ne laissent pas de cicatrice au décours (**fig. 1**). Ils doivent être

objectivés par un médecin pour éliminer les autres causes d'ulcérations buccales récidivantes (ulcérations traumatiques, maladies bulleuses...). Ils sont aspécifiques et peuvent être rencontrés dans d'autres pathologies (maladie de Crohn, syndrome PFAPA [fièvre périodique, aphte, pharyngite, adénopathie], déficit en mévalonate kinase, lupus...), ou être idiopathiques. L'association aux autres symptômes ou le contexte familial devront faire évoquer la MB.

2. Aphtes génitaux

Les aphtes génitaux, présents chez 60-83 % des patients [2, 7], sont rarement le premier signe de la maladie. Ils apparaissent souvent après la puberté [6, 8] et touchent plus volontiers les filles. Ils sont plus grands et plus profonds que les aphtes buccaux (**fig. 2**), et laissent des cicatrices dépigmentées à leur décours [9].



Fig. 2 : Ulcération génitale de la maladie de Behçet chez une adolescente.

On les retrouve sur la vulve, le scrotum, le pénis mais aussi dans la région périnéale [8]. Cette dernière localisation, rapportée dans 7 % des cas pédiatriques, semble plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte et pose le problème du diagnostic différentiel avec les maladies inflammatoires du tube digestif.

Signes	Description	Points
Aphtes buccaux	≥ 3 fois par an	1
Aphtes génitaux	Aspect typique avec cicatrice	1
Atteinte cutanée	Pseudo-folliculite nécrotique, lésions acnéiformes, érythème noueux	1
Atteinte oculaire	Uvéite antérieure, uvéite postérieure, vascularite rétinienne	1
Atteinte neurologique	À l'exception des céphalées isolées	1
Atteinte vasculaire	Thrombose veineuse, thrombose artérielle, anévrisme artériel	1

Tableau I : Critères de classification de la maladie de Behçet pédiatrique (≥ 3 points/6).



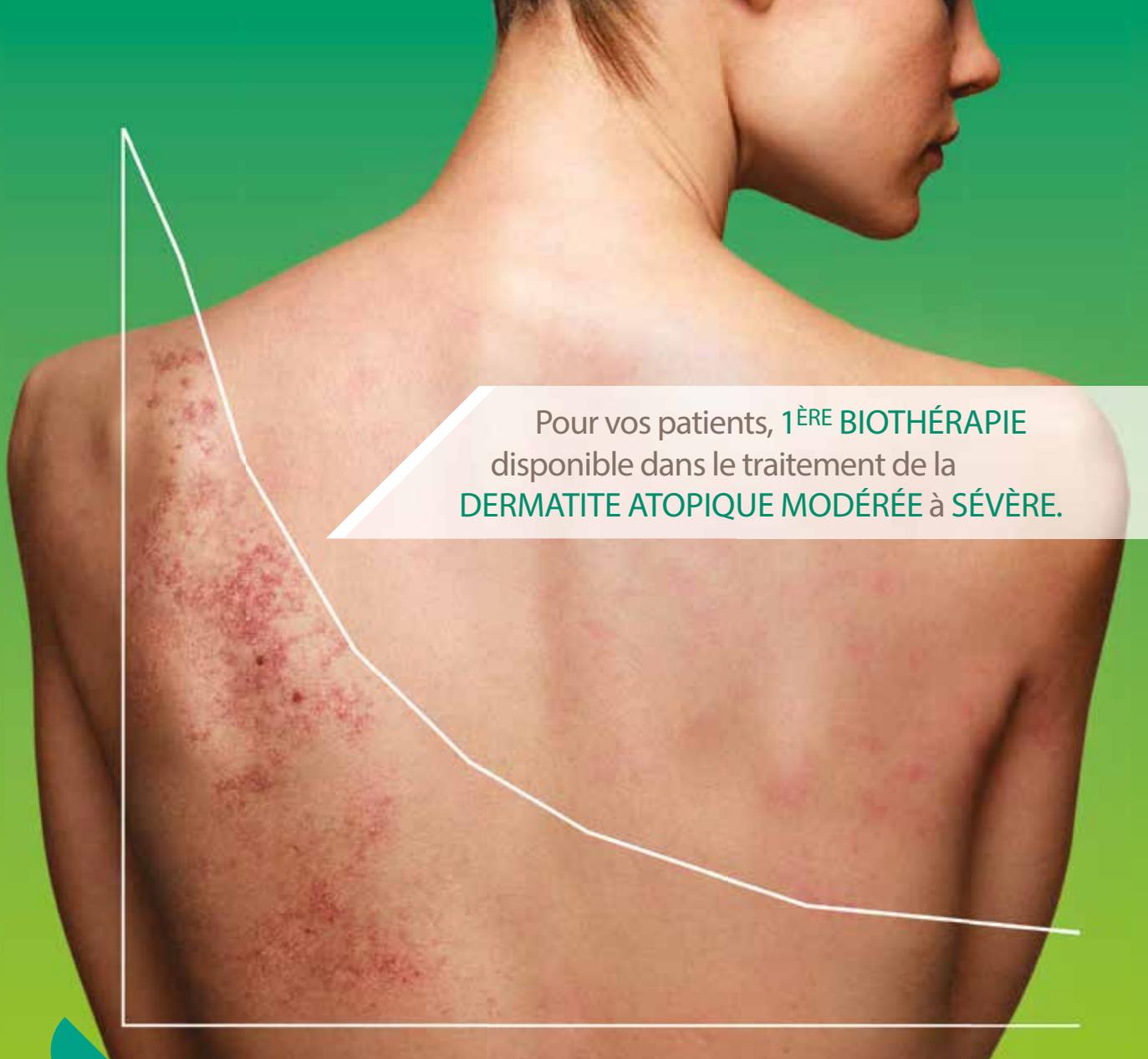
Fig. 1 : Aphtes buccaux de la lèvre et de la langue chez une patiente suivie pour maladie de Behçet.

3. Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée, très fréquente (92 % des patients), débute en moyenne vers l'âge de 13 ans [8]. Elle est dominée par des lésions pustuleuses (pseudo-folliculite ou lésions acnéiformes) et l'érythème noueux. La pseudo-folliculite se présente sous forme d'une pustule stérile sur une base érythémateuse non centrée par un poil et qui se recouvre d'une croûte en 24 à 48 heures (**fig. 3**). Elle siège principalement au niveau des fesses et de la racine des cuisses. Sont également décrits des ulcérations cutanées, du purpura, des lésions de dermatose neutrophilique [8, 9].



Fig. 3 : Lésions de pseudo-folliculite d'une cuisse.



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 

I Revues générales

Le test de pathergie, qui consiste en l'obtention d'une papule ou d'une vésicule 24 à 48 heures après la piqure de la face antérieure de l'avant-bras par une aiguille de 20 à 26 G, a une sensibilité variable selon les populations étudiées et est peu utilisé en pratique courante chez l'enfant.

4. Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire apparaît en moyenne vers l'âge de 11 ans [2] après un délai moyen d'évolution de la maladie de 2,7 ans [7] mais elle peut être le premier signe de la maladie. L'atteinte oculaire la plus caractéristique chez l'enfant est la panuvéïte avec vascularite rétinienne [5]. L'uvéïte antérieure, rarement isolée, donne un œil rouge et douloureux. L'uvéïte postérieure se manifeste par un flou visuel et des myodésopsies. La vascularite rétinienne et la rétinite touchent plus volontiers le grand adolescent (16-20 ans) que le jeune enfant [6]. L'atteinte oculaire est le plus souvent bilatérale (60 à 90 %) et récurrente, et touche 2,5 fois plus les garçons que les filles. D'autres atteintes ophtalmologiques, en lien avec l'inflammation chronique ou la vascularite cérébrale, sont également décrites.

5. Atteinte articulaire

Des douleurs articulaires et/ou arthrites sont rapportées chez 23 à 46 % des patients [2, 5]. Elles touchent principalement les membres inférieurs, en particulier les genoux et chevilles, sont non destructrices et évoluent par poussées.

6. Manifestations neurologiques

Des manifestations neurologiques (méningoencéphalite, rhombencéphalite, myélite transverse, neuropathie périphérique, thrombose veineuse cérébrale, hypertension intracrânienne, méningite aseptique, troubles psychiatriques...) sont rapportées chez 10 à 15 % des enfants avec un âge moyen de début entre 11 ans et 13,5 ans et un

POINTS FORTS

- L'apparition insidieuse des signes cliniques chez l'enfant rend le diagnostic précoce difficile.
- Les aphtes buccaux récidivants sont généralement le premier signe de la maladie, tandis que les aphtes génitaux apparaissent le plus souvent vers la puberté.
- L'atteinte vasculaire ou neurologique peut être inaugurale.
- Les filles ont plus d'aphtes génitaux tandis que les garçons ont plus de complications oculaires et vasculaires.
- Une atteinte digestive sévère, des antécédents familiaux ou une maladie à début très précoce doivent faire rechercher une haplo-insuffisance A20.

sex-ratio en faveur des garçons. Elles peuvent être inaugurales de la maladie ou surviennent généralement tôt dans l'évolution de la maladie. Les céphalées sont très fréquentes (jusqu'à 70 % des enfants) [10].

7. Manifestations vasculaires

Les thromboses veineuses superficielles ou profondes sont les anomalies vasculaires les plus fréquentes. Elles prédominent au niveau cérébral et aux membres inférieurs et se compliquent rarement d'embolie. L'atteinte artérielle (thrombose, sténose, anévrisme) est peu fréquente mais représente la première cause de mortalité. Elle touche principalement les artères pulmonaires [8] et l'artère centrale de la rétine [11]. L'atteinte vasculaire est plus fréquente chez le garçon.

8. Manifestations gastro-intestinales

Les ulcérations digestives de la MB sont généralement peu nombreuses, focales, rondes et bien limitées par opposition à la maladie de Crohn [12]. Elles peuvent se localiser sur tout le trajet du tube digestif de la bouche à l'anus mais prédominent au niveau de l'iléon terminal, du côlon et de l'anus [13]. Elles se manifestent par des douleurs abdominales

pouvant s'accompagner de diarrhée glairo-sanglante. Une atteinte digestive sévère doit pousser à chercher une haplo-insuffisance A20, un déficit en mévalonate kinase ou une anomalie du chromosome 8.

9. Autres atteintes

D'autres organes (cœur, poumon, appareil génito-urinaire) peuvent être rarement atteints [2]. La fièvre, par contre, est un symptôme présent chez près de 1 enfant sur 2 lors des poussées ou lors des complications de la MB [2].

■ Évolution

La maladie est d'évolution plus sévère chez le garçon avec plus de complications vasculaires et oculaires [8]. L'inflammation oculaire récurrente se complique de lésions irréversibles et d'une perte d'acuité visuelle. L'atteinte neurologique, décrite d'évolution plus favorable à celle de l'adulte, s'accompagne tout de même de séquelles sensitivo-motrices, de troubles cognitifs et de troubles du comportement responsables de troubles de l'apprentissage scolaire. La mortalité est faible (3 %) et est liée aux complications vasculaires de la maladie [8].

■ Haplo-insuffisance A20

Des mutations du gène *TNFAIP3* impliquées dans la régulation de NF-κB ont été décrites en 2016 dans des familles ayant une symptomatologie évocatrice de MB avec un phénotype dominant. Ces patients avec haplo-insuffisance A20 ont des aphtes buccaux et génitaux récurrents, des douleurs articulaires, un érythème noueux, une atteinte digestive et des fièvres récurrentes. Cependant, l'haplo-insuffisance A20 semble ubiquitaire, non associée au HLA B51. De même, elle semble débuter plus tôt dans l'enfance (âge médian 5,5 ans), avec des fièvres élevées et une atteinte digestive sévère, et a une réponse inconstante à la colchicine [14].

■ Traitements

La prise en charge thérapeutique chez l'enfant se calque sur les recommandations adultes étant donné le faible nombre d'études réalisées chez l'enfant tout en gardant à l'esprit que la corticothérapie devra, dans la mesure du possible, être de courte durée afin d'éviter le retentissement sur la croissance staturo-pondérale. L'European League Against Rheumatism (EULAR) [15] recommande un traitement topique seul pour les lésions cutanéo-muqueuses peu sévères. En cas d'atteinte sévère, une corticothérapie orale peut être proposée pendant quelques jours. Les poussées récurrentes seront traitées par la colchicine. L'aprémilast et la thalidomide sont efficaces sur les aphtes mais le premier n'a pas été testé chez l'enfant dans cette indication et la seconde peut s'accompagner de complications neurologiques. L'atteinte articulaire est traitée par anti-inflammatoires non stéroïdiens et/ou colchicine. L'atteinte oculaire est traitée localement en cas d'uvéïte antérieure et par corticothérapie systémique

plus immunomodulateur ou anti-TNF en cas d'atteinte postérieure.

Le traitement des autres atteintes est moins codifié. Il fait principalement appel à la corticothérapie générale, à l'azathioprine et aux anti-TNFα. La place de l'anticoagulation dans l'atteinte vasculaire est discutée au cas par cas.

■ Conclusion

La MB chez l'enfant est rare mais probablement sous-diagnostiquée. Les critères pédiatriques de description relativement récente aideront à une meilleure reconnaissance de la maladie et à une prise en charge plus adaptée. La présentation clinique est dans l'ensemble semblable à celle de l'adulte avec cependant quelques particularités pédiatriques comme l'apparition progressive des signes étalée sur plusieurs années, la proportion élevée de thromboses veineuses cérébrales au sein des complications neurologiques ou vasculaires, l'atteinte digestive plus fréquente et surtout la prépondérance des facteurs génétiques (antécédents familiaux et anticipation génétique). Dans les deux derniers cas, une recherche d'haplo-insuffisance A20 devra être effectuée.

BIBLIOGRAPHIE

1. ZOUBOULIS CC, KOTTER I, DJAWARI D *et al.* Epidemiological features of Adamantiades Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*, 1997;38:411-422.
2. KONE-PAUT I, SHAHRAM F, DARCE BELLO M *et al.* Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:958-964.
3. DAVATCHI, SHAHRAM F, CHAMS-DAVATCHI C *et al.* Behçet's disease in Iran: analysis

of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*, 2010; 13:367-373.

4. CHANG YS, YANG YH, CHIANG BL. Neonatal Behçet's disease without maternal history. *Clin Rheumatol*, 2011;30:1641-1645.
5. PIRAM M, KONE-PAUT I. La maladie de Behçet pédiatrique. *Rev Med Interne*, 2014;35:121-125.
6. SUNGUR GK, HAZIROLAN D, YALVAC I *et al.* Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different pediatric age groups. *Br J Ophthalmol*, 2009;93:83-87.
7. ATMACA L, BOYVAT A, YALÇINDAĞ FN *et al.* Behçet disease in children. *Ocul Immunol Inflamm*, 2011;19:103-107.
8. KONÉ-PAUT I, YURDAKUL S, BAHABRI SA *et al.* Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr*, 1998;132:721-725.
9. DE CARVALHO VO, ABAGGE KT, GIRALDI S *et al.* Behçet disease in a child--emphasis on cutaneous manifestations. *Pediatr Dermatol*, 2007;24:E57-62.
10. METREAU-VASTEL J, MIKAELOFF Y, TARDIEU M *et al.* Neurological involvement in Paediatric Behçet's disease. *Neuropediatrics*, 2010;41:228-234.
11. KRUPA B, CIMAZ R, OZEN S, FISCHBACH M *et al.* Pediatric Behçet's disease and thromboses. *J Rheumatol*, 2011;38:387-390.
12. LEE SK, KIM BK, KIM TI *et al.* Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy*, 2009;41:9-16.
13. HUNG CH, LEE JH, CHEN ST *et al.* Young children with Behçet disease have more intestinal involvement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013;57:225-229.
14. BERTEAU F, ROUVIÈRE B, DELLUC A *et al.* Autosomic dominant familial Behçet disease and haploinsufficiency A20: A review of the literature. *Autoimmunity review*, 2018;17:809-815.
15. HATEMI G, SILMAN A, BANG D *et al.* EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, 2008;67:1656-1662.

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

Revue générale

Nævus congénitaux : faut-il tous les enlever ?

RÉSUMÉ : Les nævus congénitaux (NC) sont des lésions fréquentes bien que leur prévalence ne soit pas connue précisément, estimée entre 1 et 3 % des nouveau-nés.

Les NC larges ou géants sont bien plus rares. Leur prise en charge est complexe, individualisée selon la considération de plusieurs problématiques : impact psychosocial, risque de mélanome, âge, localisation, souhait des parents.

La prise en charge de ces lésions n'est pas consensuelle à l'heure actuelle et dépend également de l'expérience de l'équipe qui prend en charge le patient.



H. AUBERT

Service de Dermatologie-Pédiatrique,
CHU de NANTES.

Les nævus congénitaux (NC) correspondent à une prolifération bénigne de mélanocytes présente à la naissance ou apparaissant dans les premières semaines de vie, se présentant par une lésion allant du brun clair au brun foncé, parfois bleutée, plus ou moins pileuse. Leur croissance se fait proportionnellement à celle de l'enfant.

Leur classification a été revue par Kregel en 2012 [1]. Cette classification est basée principalement sur la taille projetée adulte du NC : les NC sont dits petits lorsque leur taille projetée adulte (TPA) est < 1,5 cm (S) (**fig. 1**), moyens entre 1,5 et 20 cm (M1 1,5-10 et M2 10-20) (**fig. 2**), larges entre 20 et 40 cm (L1 20-30 et L2 30-40) (**fig. 3**) et géants > 40 cm (G1 40-60 et G2 > 60) (**fig. 4**). Les autres caractéristiques cliniques intervenant dans cette



Fig. 1 : NC petit.



Fig. 2 : NC Moyen.

classification sont la topographie, le nombre de nævus satellites à 1 an, le degré de rugosité, l'hétérogénéité de couleur, la présence de nodules sous-cutanés ou dermiques et la présence d'une hypertrichose.

Les NC sont des lésions fréquentes bien que leur prévalence ne soit pas connue précisément, estimée entre 1 et 3 % des nouveau-nés [2-4]. La plupart des lésions

SOOLANTRA®

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

Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour⁽¹⁾
- Conditionnements 30 gr et 15 gr



soolantra®
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

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

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

18/07/6944281/PM/001 - S00061F

I Revues générales



Fig. 3 : NC Large.

sont de petite taille. L'incidence de NC larges ou géants est plus faible, entre 1/20 000 et 1/500 000 naissances [4, 5]. Malgré la fréquence de ces lésions, leur prise en charge n'est pas consensuelle et peut diverger selon les habitudes et l'expérience de chaque équipe.

La prise en charge des NC est déterminée par plusieurs problématiques associées que nous détaillerons ensuite :

- le risque de dégénérescence en mélanome et la surveillance;
- l'association à une atteinte neurologique : mélanose neurocutanée;
- l'impact psychosocial;
- la prise en charge chirurgicale modifie-t-elle ces risques ?

Risque de dégénérescence maligne

Le risque de survenue d'un mélanome sur un NC n'est pas connu précisément et dépend de la taille du NC.

Dans la revue de Krengel *et al.* [6], l'analyse de 14 études portant sur 6 571 patients retrouve la survenue de 49 mélanomes avec un risque global de mélanome de 0,7 %, un âge médian de survenue de mélanome de 7 ans et un



Fig. 4 : NC géant.

risque plus élevé dans les études de plus faible effectif en faveur d'un biais de sélection des études.

La revue systématique de Vourc'h-Jourdain *et al.* [7] s'intéressant aux NC larges et géants en 2013 à propos de 14 études retrouve la survenue de 52 mélanomes sur 2 578 patients, soit un risque de 2 %, un âge de survenue entre 0 et 58 ans, avec une médiane à 12,6 ans. 7 mélanomes étaient de primitif viscéral. La taille du NC était connue pour 38 d'entre eux : 74 % avaient une taille projetée adulte \geq 40 cm, 94 % avaient des satellites. Le risque de mélanome était de 12 % pour les NC géants en maillot avec TPA > 60 cm. L'incidence était de 2,3 pour 1 000 patients-années (NC larges), calculée à partir de 2 études prospectives sur 347 patients.

L'étude rétrospective de Kinsler *et al.* à partir d'une cohorte de 448 patients pendant 25 ans [8] rapporte la survenue de 10 mélanomes avec une incidence du mélanome dans l'enfance de 2,2 % (0-16 ans), la survenue de mélanome exclusivement chez des enfants avec NC multiples ou NC avec TPA > 60 cm, une incidence du mélanome de 8 % pour les NC avec TPA > 60 cm et 1 % pour les autres, cette incidence étant plus importante en cas d'anomalie neurologique associée (12 %). 7 des 10 mélanomes étaient à point de départ neurologique. L'âge de décès des 10 patients atteints de mélanomes était en moyenne de 3,9 ans. Le risque de survenue d'un mélanome

sur NC au cours de la vie n'est pas connu précisément : il est estimé globalement à 1 % environ et à 10 % pour les NC géants. Ce risque est probablement très faible pour les NC de petite taille. Le risque de mélanome est augmenté par la taille du NC, le nombre de NC et satellites, et l'atteinte du système nerveux central. Enfin, la survenue de mélanomes primitifs extracutanés n'est pas exceptionnelle. L'âge précoce de survenue est peut-être surévalué dans ces études du fait de la durée limitée du suivi. Par ailleurs, ces études surestiment possiblement le risque pour les NC petits et moyens par un biais de sélection.

Enfin, sur le plan moléculaire, il est maintenant connu que la présence de NC multiples (ou syndrome du NC) est associée à une mutation hétérozygote activatrice du gène *NRAS* en mosaïque. La survenue d'un mélanome nécessite l'apparition d'une autre anomalie génétique au sein du mélanocyte [9]. Certaines études ont également mis en évidence des mutations *BRAF*, surtout dans les NC de petite taille [10].

Mélanose neurocutanée

Les anomalies neurologiques constituent l'atteinte extracutanée la plus fréquemment associée aux NC multiples. Ces anomalies neurologiques ne se résument pas à une atteinte leptoméningée. D'autres anomalies neurologiques sont associées

aux NC multiples : lésions intraparenchymateuses, syringomyélie, hydrocéphalie, tumeurs (épendymome, méningiome, astrocytome, papillome du plexus choroïde) et malformations de Dandy-Walker et Arnold-Chiari. Le risque d'anomalie neurologique associée augmente avec le nombre de NC et la taille du plus grand NC [11]. Le risque évolutif est variable selon le type d'anomalie. Concernant la mélanose neurocutanée avec atteinte méningée, celle-ci est de mauvais pronostic lorsqu'elle est symptomatique, avec un risque associé de mélanome à point de départ neurologique.

L'indication à la réalisation d'une IRM cérébrale et rachidienne est discutée. Certaines équipes la recommandent à partir de 2 NC [11]. Dans la mesure où il n'y a pas d'impact à ce jour sur la prise en charge thérapeutique en l'absence de signe neurologique, cette attitude est discutable.

■ Impact psychosocial

La question esthétique et psychologique évolue avec l'âge puisque l'aspect du NC n'est pas figé à la naissance, des modifications morphologiques pouvant apparaître avec le temps : macules ou papules,

poils, aspect verruqueux, ulcérations, nodules de prolifération bénins.

Habituellement asymptomatiques, les NC peuvent s'accompagner de prurit, xérose, anhydrose. Dans une série de 46 NC larges, 87 % se modifient avec le temps, dont 62 % s'éclaircissent globalement mais 20 % ont des taches pigmentées qui noircissent localement ; une augmentation des poils dans 24 % des cas et des nodules dans 38 % des cas est également observée [6]. Un éclaircissement et une involution spontanée vers 2 ans existent dans une série de NC larges du scalp [12]. Il est probable – des données seront publiées prochainement dans ce sens – que la coloration finale du NC soit corrélée au phototype de l'enfant et non à l'intensité de la pigmentation initiale.

Dans une autre série de 29 NC larges, 25 % de problèmes sociaux et 30 % de troubles du comportement sont retrouvés chez les enfants. Ces troubles ne semblent pas corrélés à la visibilité de la lésion, à son traitement chirurgical ou à l'âge de l'enfant, reflétant un mal-être général [13]. La plupart des parents (et des enfants) ayant un NC > 20 cm préfèrent une cicatrice secondaire au traitement que le NC lui-même, la satisfaction

étant plus importante pour la prise en charge des nævus de petite taille de la tête et du cou [14].

Par ailleurs, dans l'étude de Bellier-Waast en 2008 [15], 55 % des parents rapportent un sentiment de rejet et 26 % n'ont pas de photos de leur enfant avant la chirurgie.

Différentes options thérapeutiques

1. La chirurgie

La prise en charge chirurgicale peut consister dans les cas les plus simples en une exérèse-suture en un temps. Il peut être intéressant de profiter de la laxité cutanée du nourrisson qui permet de bons résultats sur le plan esthétique. Lorsque la lésion est trop grande, cette exérèse-suture peut être réalisée en deux temps, en laissant s'écouler quelques mois entre les deux interventions. Lorsque la lésion est de grande taille, des processus d'expansion cutanée peuvent être nécessaires avec la mise en place de ballonnets. Enfin, la technique de greffe de peau mince après mise en place de derme artificiel est parfois utilisée (*fig. 5*).

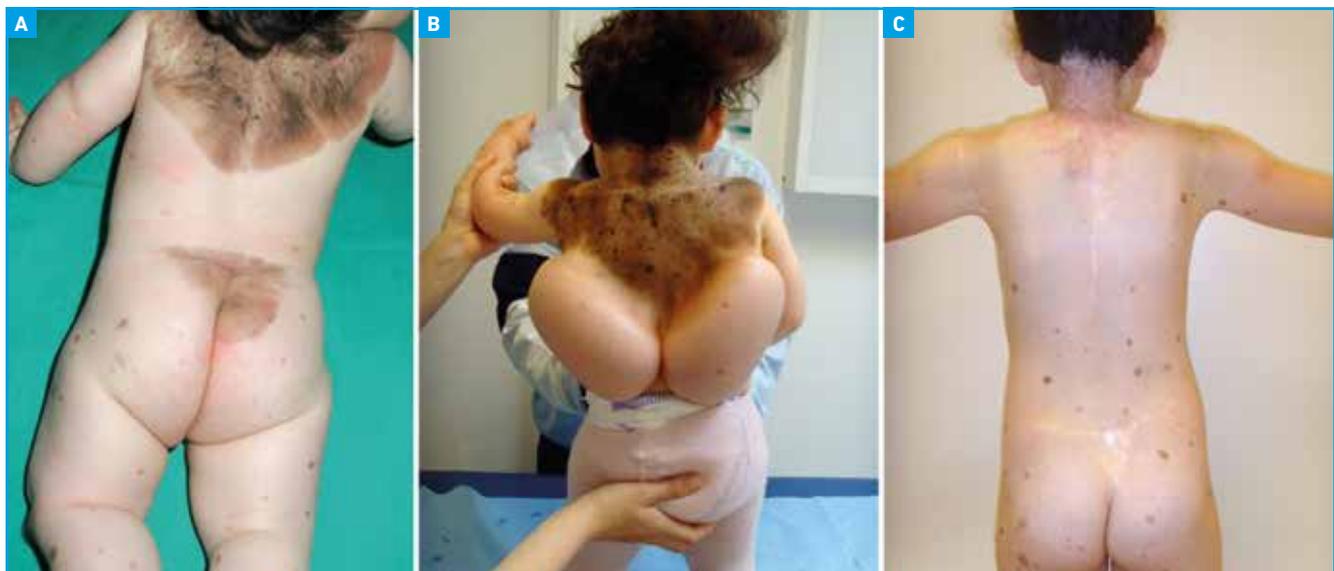


Fig. 5 : Chirurgie avec mise en place de ballonnets d'expansion. À droite, résultat final.

Revue générale

POINTS FORTS

- Le risque de survenue d'un mélanome sur un NC n'est pas connu précisément et dépend de la taille du NC.
- Il est estimé globalement à 1 % environ et à 10 % pour les NC géants.
- Une atteinte du système nerveux central peut être associée en cas de nævus multiples.
- Pour les NC géants, la chirurgie ne modifie probablement pas le risque de survenue de mélanome, ceux-ci étant fréquemment de primitif viscéral, neurologique ou sous-cutané profond.
- Le NC est associé à une mutation hétérozygote activatrice du gène *NRAS* et plus rarement *BRAF* en mosaïque.
- L'impact psychosocial peut être important et n'est pas corrélé au caractère visible de la lésion.

2. La dermabrasion

Cette technique a montré de bons résultats dans certaines publications lorsqu'elle est réalisée très précocement [16]. Les inconvénients sont liés aux complications de la chirurgie (douleur, infection) et à la repigmentation fréquente.

3. Laser pigmentaire (Q-Switched ou normal mode Nd:YAG) ou ablatif (CO₂ fractionné) [17]

Les principaux effets secondaires sont la repigmentation très fréquente, les cicatrices hypertrophiques [18]. La fréquence des repigmentations s'explique par la profondeur de la pigmentation qui n'est pas accessible à un traitement laser.

Quel impact de la chirurgie sur ces risques ?

1. Impact sur le risque de mélanome

Il est maintenant établi que les NC géants correspondent à des mutations *NRAS* en mosaïque avec atteinte extracutanée. La chirurgie ne modifie pas le risque de mélanome pour les NC géants d'autant plus que le mélanome peut être de primitif viscéral, neurologique ou sous-cutané

profond. La prise en charge chirurgicale de ces formes sévères doit être motivée avant tout par le retentissement psychosocial.

Concernant les NC petits et moyens, il n'y a pas de données à ce jour permettant d'évaluer l'impact de la chirurgie sur le risque de dégénérescence, celui-ci étant faible.

2. Impact sur le risque psychosocial

Dans l'étude de Koot *et al.* à propos de 29 enfants [13], les troubles psychologiques ne semblaient pas corrélés à la visibilité de la lésion, à son traitement chirurgical ou à l'âge de l'enfant. Par ailleurs, les auteurs décrivent une satisfaction plus importante pour la prise en charge des NC de petite taille de la tête et du cou, et inversement proportionnelle à la taille du NC. Par ailleurs, dans l'étude de Bellier-Waast *et al.*, l'impact psychologique de la tache était décrit comme supérieur à celui de la cicatrice [15].

Perspectives

1. Thérapie ciblée et thérapie génique

Des travaux sont menés actuellement chez l'animal visant à étudier l'efficacité des thérapies ciblées anti-MEK dans le

syndrome du NC [19]. Plusieurs enfants atteints de mélanome sur syndrome du NC ont été traités par des thérapies ciblées anti-MEK avec une amélioration temporaire [20].

Par ailleurs, des cas de régression du NC sont décrits. Ces cas sont actuellement étudiés pour comprendre les mécanismes impliqués.

2. Physiopathologie des NC

Dans une publication très détaillée, Kinsler et Larue proposent une hypothèse explicative des différents *patterns* cliniques des NC :

- le *pattern* classique dit "segmentaire" à partir de mélanocytes dérivés de la crête neurale le long des feuilletts ectodermiques avec atteintes des épithéliums ;
- le *pattern* "non segmentaire" de forme circulaire avec diffusion symétrique à partir de la ligne médiane, possibilité de satellites et migration mésodermique des mélanocytes, ce qui explique leur localisation dermique (sans atteinte des épithéliums dans ces formes-là) [21].

3. Éducation thérapeutique, thérapie cognitivo-comportementale et soutien psychologique

Des associations de patients (comme Naevus International) développent actuellement des programmes d'éducation thérapeutique et des outils pour aider les patients atteints de NC à gérer leur "handicap psychosocial". Ces outils peuvent être très bénéfiques pour aider les jeunes patients à vivre au quotidien avec leur NC et à mieux gérer le regard de l'autre.

Conclusion

- Nous savons désormais que :
- le risque de dégénérescence des NC de petite taille n'est pas supérieur à celui d'un nævus acquis ;
 - la chirurgie des NC géants ne modifie pas le risque de survenue d'un

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

mélanome. Cette chirurgie doit être motivée par des problématiques psychosociales.

La prise en charge des NC moyens ou larges relève d'une décision médicale individuelle. L'absence de cohorte prospective de grande taille ou d'essai comparatif ne permet pas au praticien qui découvre un NC moyen ou large d'appréhender avec un fort niveau de preuve les risques associés au NC ainsi que la modification de ce risque en fonction de la thérapeutique. La décision est prise au cas par cas, en fonction des problématiques sus-citées et des données de la littérature, mais aussi en fonction de l'expérience du praticien ou de l'équipe dans laquelle il exerce.

BIBLIOGRAPHIE

1. KRENGEL S, SCOPE A, DUSZA SW *et al.* New recommendations for the categorization of cutaneous features of congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:441-451.
2. WALTON RG, JACOBS AH, COX AJ. Pigmented lesions in newborn infants. *Br J Dermatol*, 1976;95:389-396.
3. KANADA KN, MERIN MR, MUNDEN A *et al.* A prospective study of cutaneous findings in newborns in the United States: correlation with race, ethnicity, and gestational status using updated classification and nomenclature. *J Pediatr*, 2012;161:240-245.
4. CASTILLA EE, DA GRAÇA DUTRA M, ORIOLI-PARREIRAS IM. Epidemiology of congenital pigmented naevi: I. Incidence rates and relative frequencies. *Br J Dermatol*, 1981;104:307-315.
5. RHODES AR. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. Estimated risks and guidelines for management. *Med Clin North Am*, 1986;70:3-37.
6. KRENGEL S, HAUSCHILD A, SCHÄFER T. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2006;155:1-8.
7. VOURC'H-JOURDAIN M, MARTIN L, BARBAROT S. Large congenital melanocytic nevi: Therapeutic management and melanoma risk. *J Am Acad Dermatol*, 2013;68:493-498.e14.
8. KINSLER VA, O'HARE P, BULSTRODE N *et al.* Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol*, 2017;176:1131-1143.
9. KINSLER VA, THOMAS AC, ISHIDA M *et al.* Multiple congenital melanocytic nevi and neurocutaneous melanosis are caused by postzygotic mutations in codon 61 of NRAS. *J Invest Dermatol*, 2013;133:2229-2236.
10. ROH MR, ELIADES P, GUPTA S *et al.* Genetics of melanocytic nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2015;28:661-672.
11. WAELCHLI R, AYLETT SE, ATHERTON D *et al.* Classification of neurological abnormalities in children with congenital melanocytic naevus syndrome identifies magnetic resonance imaging as the best predictor of clinical outcome. *Br J Dermatol*, 2015;173:739-750.
12. STRAUSS RM, NEWTON BISHOP JA. Spontaneous involution of congenital melanocytic nevi of the scalp. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:508-511.
13. KOOT HM, DE WAARD-VAN DER SPEK F, PEER CD *et al.* Psychosocial sequelae in 29 children with giant congenital melanocytic naevi. *Clin Exp Dermatol*, 2000;25:589-593.
14. KINSLER VA, BIRLEY J, ATHERTON DJ. Great Ormond Street Hospital for Children Registry for congenital melanocytic naevi: prospective study 1988-2007. Part 1-epidemiology, phenotype and outcomes. *Br J Dermatol*, 2009;160:143-150.
15. BELLIER-WAAST F, PERROT P, DUTEILLE F *et al.* [Surgical treatment for giant congenital nevi: what are the psychosocial consequences for the child and family?]. *Ann Chir Plast Esthet*, 2008;53:408-414.
16. ROMPEL R, MÖSER M, PETRES J. Dermabrasion of congenital nevocellular nevi: experience in 215 patients. *Dermatol Basel Switz*, 1997;194:261-267.
17. OH Y, LEE SH, LIM JM *et al.* Long-term outcomes of laser treatment for congenital melanocytic nevi. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:523-531.e12.
18. EGGEN CAM, LOMMERTS JE, VAN ZUUREN EJ *et al.* Laser treatment of congenital melanocytic naevi: a systematic review. *Br J Dermatol*, 2018;178:369-383.
19. PAWLKOWSKI JS, BROCK C, CHEN SC *et al.* Acute Inhibition of MEK Suppresses Congenital Melanocytic Nevus Syndrome in a Murine Model Driven by Activated NRAS and Wnt Signaling. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2902.
20. KINSLER VA, O'HARE P, JACQUES T *et al.* MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. *Br J Cancer*, 2017;116:990-993.
21. KINSLER VA, LARUE L. The patterns of birthmarks suggest a novel population of melanocyte precursors arising around the time of gastrulation. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:95-109.

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

Étude clinique

Sévérité de la dermatite atopique : influence de l'environnement et évolution sous Topicrem® DA-Baume Émollient

RÉSUMÉ : Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA), dans la survenue des poussées mais aussi dans sa sévérité. En identifiant 2 groupes de sévérité différente par technique des clusters, cette étude observationnelle prospective confirme l'influence des facteurs d'environnement extérieurs et domestiques sur la sévérité de la DA. Elle montre aussi que Topicrem® DA-Baume Émollient est capable d'améliorer les symptômes et le retentissement de la DA sur la qualité de vie, indépendamment de sa sévérité initiale.



J.-Ph. LACOUR¹, F.-A. ALLAERT (†)²

¹ Service de Dermatologie, CHU de NICE.

² Chaire d'évaluation des allégations de santé BSB Université de Bourgogne Franche Comté et Cenbiotech, DIJON.

La dermatite atopique (DA) est une dermatose inflammatoire prurigineuse chronique due à des altérations génétiquement déterminées de la barrière épidermique et à des anomalies immunologiques avec hyper-réactivité des lymphocytes Th2 [1]. L'environnement a un rôle important dans la physiopathologie de la DA, favorisant à la fois sa survenue et ses poussées [2]. Très schématiquement, certains facteurs environnementaux (allergènes, climat, hygrométrie, agents infectieux, facteurs chimiques...) entraînent, du fait de l'altération de la couche cornée, une activation inappropriée des lymphocytes Th2 et la libération de cytokines responsables de la réaction inflammatoire cutanée, du prurit et de l'aggravation secondaire des altérations de la barrière épidermique. Les modifications récentes de l'environnement expliquent en partie l'augmentation régulière de la prévalence de la DA ces dernières décennies [3, 4]. Ainsi, dans les pays industrialisés, elle touche 15 à 20 % des enfants et environ 10 % des adultes.

Les facteurs environnementaux, et notamment les facteurs de l'environnement

domestique, pourraient non seulement favoriser la survenue de la DA et la fréquence des poussées, mais aussi influencer sa sévérité et donc la réponse au traitement, en particulier aux émollients.

Pour confirmer et mieux préciser les relations entre environnement et DA, nous avons conduit une étude observationnelle nationale prospective dont l'objectif principal était d'évaluer l'influence de l'environnement extérieur et de l'environnement domestique sur la sévérité de la DA et sur sa réponse au traitement par Topicrem® DA-Baume Émollient. Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer l'altération de la qualité de vie induite par la DA et son évolution sous traitement, et de recueillir l'opinion des patients sur l'amélioration de leur DA et sur les caractéristiques cosmétiques de cet émollient.

Matériel et méthodes

Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique observationnelle conduite en France entre novembre 2018 et mars 2019.

Étude clinique

1. Déroulement de l'étude

Les investigateurs (médecins libéraux pédiatres et dermatologues) devaient inclure consécutivement les 5 premiers patients enfants ou adultes consultant pour poussée ou suivi de DA auxquels ils conseillaient l'application de Topicrem® DA-Baume Émollient, à raison d'une ou 2 fois par jour pendant 4 semaines.

Lors de la visite initiale d'inclusion (J0), le médecin complétait un questionnaire sur les caractéristiques de la DA et le patient (ou ses parents) sur les caractéristiques de son environnement extérieur et domestique et la sévérité de sa DA. Le patient remplissait ensuite à domicile des auto-questionnaires au cours de la 1^{re} et de la 4^e semaine, soit sur papier, soit à l'aide d'une application de recueil de données sur mobile (Nurstrial®).

2. Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal était la sévérité de la DA, évaluée sur l'intensité du prurit ressenti lors de la journée et de la nuit par échelle visuelle analogique (EVA, 0 à 100), sur l'intensité des manifestations cutanées (EVA, 0 à 100) et sur le retentissement du prurit sur la vie des patients (échelle *5D-Itch Scale*, 5 à 25).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la qualité de vie évaluée par le *Dermatology Life Quality Index* (DLQI, 0-30) chez les patients de 12 ans et plus et par le *Children's DLQI* (CDLQI, 0-30) pour les patients de moins de 12 ans [5, 6];
- la fréquence d'application quotidienne de l'émollient et la fréquence d'application concomitante éventuelle de dermocorticoïdes;
- l'évolution globale de la DA décrite par le *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) et la satisfaction des patients (ou des parents des patients de moins de 12 ans) par l'observance au traitement, le renouvellement du traitement émollient et sa recommandation à des tiers;

– l'opinion des patients sur l'odeur, la texture et la rapidité de pénétration de l'émollient étaient évaluées par échelle de Likert.

3. Produit à l'étude

Le produit étudié était Topicrem® DA-Baume Émollient dont l'efficacité et la tolérance au cours de la DA ont déjà été démontrées [7].

4. Statistiques

Les groupes de sévérité de DA ont été déterminés selon la méthode d'analyse en cluster (partitionnement des données) pour identifier objectivement les patients présentant une DA modérée ou sévère à partir de l'ensemble de leurs caractéristiques (intensité du prurit et des symptômes de DA). Le lien entre groupes de sévérité et exposition aux facteurs environnementaux a été évalué par test de Student et par tests du Chi2. Le calcul des effectifs requis a été réalisé avec le logiciel Pass 15, au risque alpha = 0,05 et faisait état de la nécessité d'inclure 142 patients.

5. Éthique

Tous les patients ont donné leur accord de participation après avoir été informés des procédures de suivi, des objectifs de l'étude et des modalités de traitement des données.

Résultats

1. Caractéristiques des patients

Cent quarante-trois patients ont été inclus. L'âge médian était de 29 ans (0,4-85); 21,7 % avaient moins de 12 ans. 67,8 % étaient de sexe féminin; 54,5 % consultaient pour une poussée de DA; 89,5 % avaient déjà eu des manifestations de DA dont l'ancienneté remontait en moyenne à 6,5 ans; 49,0 % avaient un membre de leur famille également atteint; 45,7 % déclaraient des

intolérances : acariens (26,6 %), poils d'animaux (20,3 %), certains aliments (16,8 %), laine (8,4 %), produits ménagers (8,4 %).

2. Caractéristiques de la DA

À la visite d'inclusion, 43,4 % des patients avaient plus de 3 localisations de leur DA. Ils présentaient les signes cliniques suivants d'intensité modérée à importante : sécheresse (90,8 %), érythème (60,6 %), excoriations (46,8 %), suintement/croûtes (30,8 %), lichénification (27,2 %) et œdème (24,2 %).

L'intensité moyenne du prurit (EVA) était de 53,6 le jour précédant l'inclusion et de 29,2 la nuit précédente. L'importance moyenne du prurit dans la semaine précédant l'inclusion (*5D-Itch Scale*) était de 13,2. Le DLQI moyen était à 7,6 chez les patients de plus de 12 ans et le CDLQI de 5,2 chez les enfants de 12 ans et moins. Le score de qualité de vie moyen tous âges confondus était à 7,1.

3. Identification de groupes de sévérité

L'analyse des caractéristiques cliniques des patients permettait d'identifier 2 clusters de sévérité différente :

- le premier (C1) correspondant aux patients ayant une DA modérée comprenait 44,8 % (n = 64) des patients;
- le second (C2) correspondant à des patients ayant une DA sévère comprenait 55,2 % des patients (n = 79).

4. Caractéristiques de l'environnement extérieur et domestique

● Environnement extérieur (fig. 1)

28,3 % des patients habitaient dans des villes de 100 000 habitants ou plus, 26,1 % de 30 000 à 100 000, 30,3 % de 2 000 à 30 000 habitants et 15,5 % de moins de 2 000 habitants. 35,0 % vivaient à proximité d'une industrie : chimie/pharmacie (14,0 %), agroalimentaire (14,7 %), centrale d'épuration ou d'incinération

Probiolog[®] DERMA

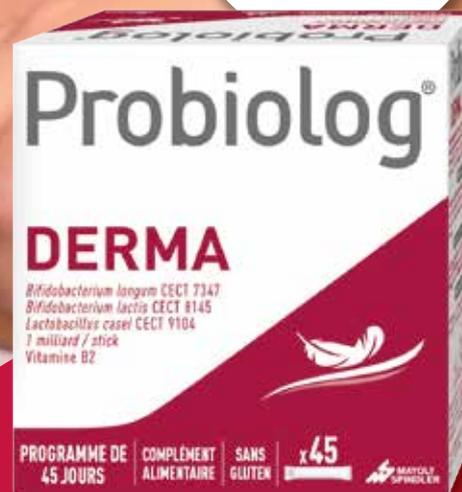
Complément alimentaire

Un nouvel allié pour
les peaux exigeantes

3 souches microbiotiques
rigoureusement sélectionnées

De la vitamine B2 qui
contribue au maintien d'une peau normale

NOUVEAU
Disponible en
pharmacie



Grâce à Probiolog, prenez soin de vous, soyez PRO-actif et ainsi PRO-fitez de la vie !

Déconseillé en cas de grossesse. À éviter au cours de l'allaitement. Ce complément alimentaire ne doit pas être utilisé comme substitut d'un régime alimentaire varié et équilibré et d'un mode de vie sain. Il est déconseillé de dépasser la dose journalière recommandée. Tenir hors de portée des jeunes enfants. Conservation à une température inférieure à 25°C et à l'abri de la lumière. Pour votre santé, mangez au moins cinq fruits et légumes par jour. www.mangerbouger.fr

**MAYOLY
SPINDLER**
LABORATOIRES

Probiolog[®], pour **Profiter** de la vie !

Étude clinique

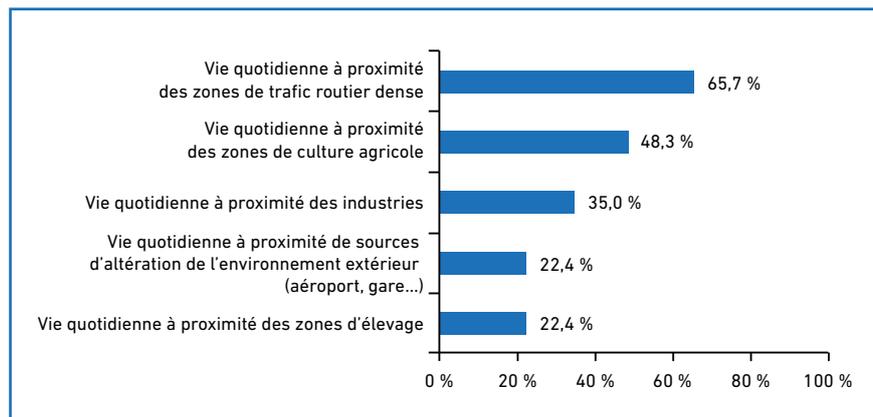


Fig. 1 : Caractéristiques de l'environnement extérieur.

(7,0 %), métallurgie (5,6 %), raffinerie (2,1 %), nucléaire (2,1 %). 48,3 % vivaient à proximité de zones de culture agricole : blé/orge/avoine (25,9 %), maraîchère (16,8 %), maïs (16,1 %), vignes (15,4 %), colza (12,6 %). 22,4 % habitaient à proximité de zones d'élevage : bovins (16,1 %), volailles (9,1 %), ovins et caprins (5,6 %), porcins (3,5 %). Un trafic routier dense, des gares ou aéroports étaient présents dans l'environnement de respectivement 65,7 % et 22,4 % des patients.

● Environnement domestique (fig. 2)

On notait la présence d'animaux à fourrure ou à poils dans 38,5 % des

cas, d'un tabagisme, d'une climatisation, de plantes d'intérieur en grand nombre, de moquettes ou tapis, d'oiseaux dans respectivement 28,0 %, 20,3 %, 13,3 %, 12,6 %, et 2,1 % des cas. Des adoucisseurs d'eau équipaient 17,5 % des domiciles et des systèmes de traitement d'air 9,2 %. L'utilisation de parfums d'intérieur était notée dans 35,7 % des cas. Un assouplissant pour le linge, de la lessive liquide, de la lessive hypoallergénique ou biologique, de la lessive au savon de Marseille et de la lessive en poudre étaient utilisés respectivement dans 47,6 %, 58,7 %, 35,7 %, 11,2 % et 6,3 % des foyers.

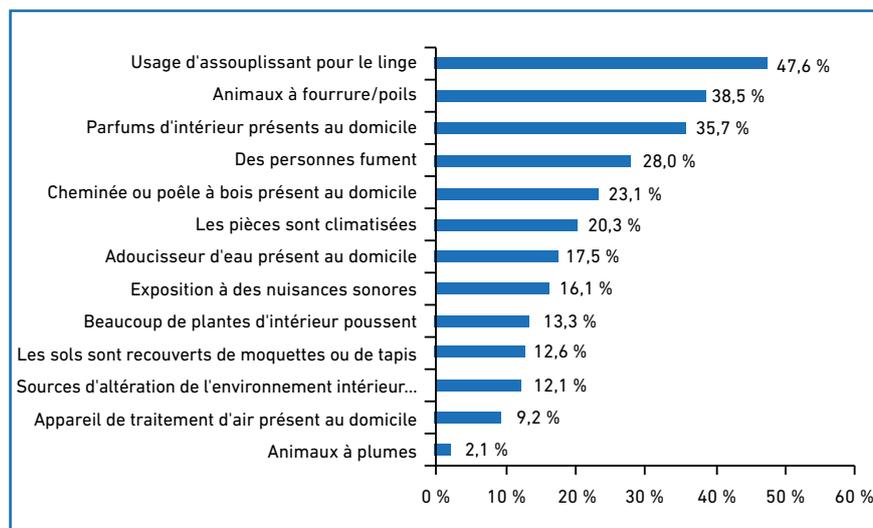


Fig. 2 : Caractéristiques de l'environnement intérieur.

5. Facteurs environnementaux influençant la sévérité

La comparaison de ces facteurs d'environnement entre les 2 groupes de DA de sévérité différente, identifiés par la méthode de clusters, a montré les résultats suivants (fig. 3) :

● Environnement extérieur

Les patients présentant les DA les plus sévères (C2) habitaient plus fréquemment dans la région parisienne (16,7 % du C2 vs 6,5 % du C1) et dans la région Nord (35,9 % du C2 vs 29,0 % du C1) et à l'inverse beaucoup moins fréquemment dans le Centre (7,7 % du C2 vs 22,6 % du C1 ; $p < 0,05$). Ils habitaient beaucoup moins fréquemment dans les villes de plus de 500 000 habitants (3,8 % du C2 vs 20,3 % du C1 ; $p < 0,05$) ; la proximité d'industries était plus importante mais non statistiquement significative (41,6 % du C2 vs 27,0 % du C1 ; $p = 0,07$).

La proximité des lieux de vie avec des zones de culture agricole ou d'élevage était comparable entre les 2 clusters.

● Environnement domestique

Les patients présentant les DA les plus sévères étaient plus exposés au tabagisme (36,7 % du C2 vs 17,2 % du C1 ; $p < 0,01$), leur foyer était moins souvent équipé d'un adoucisseur d'eau (26,6 % du C1 vs 10,1 % du C2 ; $p < 0,05$) et ils utilisaient moins souvent de lessive biologique ou hypoallergénique (40,6 % du C1 vs 27,8 % du C2 ; $p = 0,1076$, non significatif).

La présence dans les lieux de vie des patients de climatisation, de moquettes et/ou tapis, d'animaux à fourrure, à poils ou à plumes, de nombreuses plantes d'intérieur ou de parfums d'intérieur était comparable entre les 2 clusters. Il n'y avait pas non plus de différence dans l'utilisation d'assouplissants, de lessive au savon de Marseille ou de lessive en poudre.

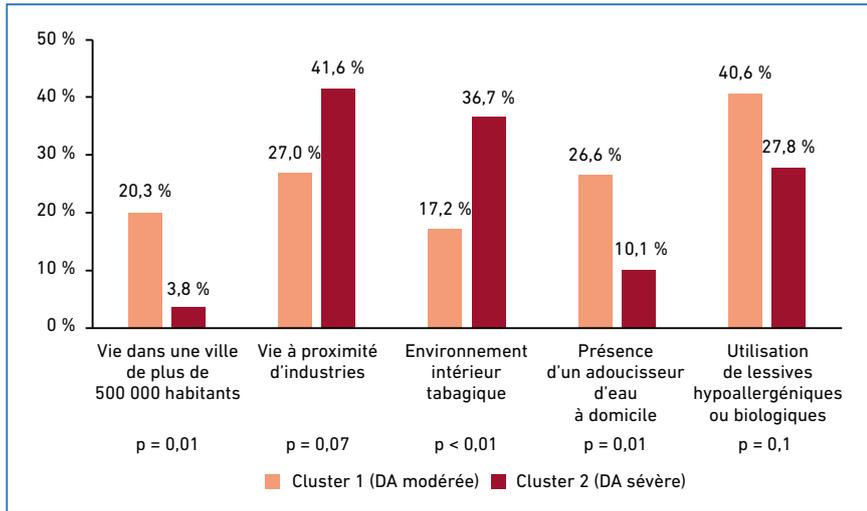


Fig. 3 : Paramètres de l'environnement extérieur ou intérieur ayant une influence sur la sévérité de la dermatite atopique.

6. Évolution sous traitement

Soixante-seize patients (sur les 143 inclus) ont terminé l'étude et ont renvoyé l'auto-questionnaire à J28 (par courrier ou *via* l'application Nurstrial®). Les caractéristiques de ces patients ne différaient pas de celles des patients perdus de vue. En particulier, le taux de suivi était de 57,8 % dans le groupe C1 et de 49,4 % dans le groupe C2.

Topicrem® DA-Baume Émollient a été recommandé à la posologie d'une application par jour dans 58,6 % des cas, de 2 applications par jour dans 41,4 % des cas. Une prescription de dermocorticoïdes était associée dans 66,4 % des cas. 48,7 % des patients en ont appliqué (45,2 % des cas pendant la 1^{re} semaine, 30,3 % pendant la 4^e semaine); 51,3 % ont appliqué seulement le Topicrem® DA-Baume Émollient pendant la durée de l'étude.

La fréquence d'utilisation de dermocorticoïdes associés à Topicrem® DA-Baume Émollient était plus importante dans le cluster de DA plus sévères (81,0 % pour C2 vs 48,4 % pour C1; p < 0,0001).

Pour les 76 patients, qu'ils aient reçu ou non des dermocorticoïdes, le score de prurit *5D-Itch Scale* diminuait de 13,7

à J0 à 8,8 à J28, soit 32,9 % (p < 0,0001) après 1 mois. L'intensité du prurit ressenti dans la journée passait de 54,7 à J0, à 19,3 à J7 et à 8,4 à J28, soit une amélioration de 62,4 % à J7 et de 81,8 % à J28 (p < 0,0001) et celle ressentie durant la nuit de 32,1 à 11,9 et à 5,4, soit des améliorations de 58 % à J7 et 74,5 % à J28 (p < 0,0001). L'intensité des manifestations cutanées diminuait de 53,1 à 17,3 et à 14,5, soit une réduction de 47,4 % à J7 et de 70,6 % à J28 (p < 0,0001).

Le score de qualité de vie passait de 8,3 à 5,9 (- 21,7 % ; p < 0,0001) à J7 et à 2,9

(- 59,9 % ; p < 0,0001) à J28. Les résultats étaient comparables dans les 2 groupes d'âge.

Ces améliorations significatives étaient observées indépendamment de l'adjonction d'un dermocorticoïde en complément de Topicrem® DA-Baume Émollient (*5D-Itch Scale*, intensité du prurit diurne et nocturne, qualité de vie et intensité des manifestations cutanées) (fig. 4).

Au 7^e jour, 95,8 % des patients déclaraient que l'état de leur peau était amélioré (dont 50,7 % beaucoup ou considérablement) et 94,4 % que leurs démangeaisons avaient diminué (dont 50,0 % beaucoup ou considérablement). Au 28^e jour, le pourcentage des patients se jugeant améliorés restait similaire mais le nombre de patients qui se jugeaient beaucoup ou considérablement améliorés augmentait respectivement à 75,0 % et 71,2 %.

7. Influence des facteurs environnementaux sur l'évolution de la DA

L'impact des différents facteurs environnementaux externes et domestiques identifiés comme influençant la sévérité de la DA a été évalué sur son évolution sous traitement : ils n'influençaient pas la réponse au traitement (fig. 5).

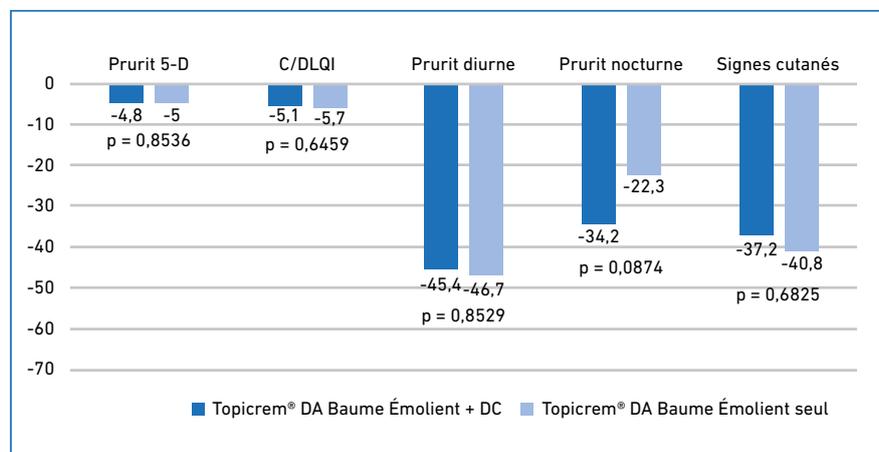


Fig. 4 : Évolution des critères d'évaluation après 1 mois d'application de Topicrem® DA-Baume Émollient (en fonction de l'association ou non de Topicrem® DA-Baume Émollient à un DC). DC : dermocorticoïde.

Étude clinique

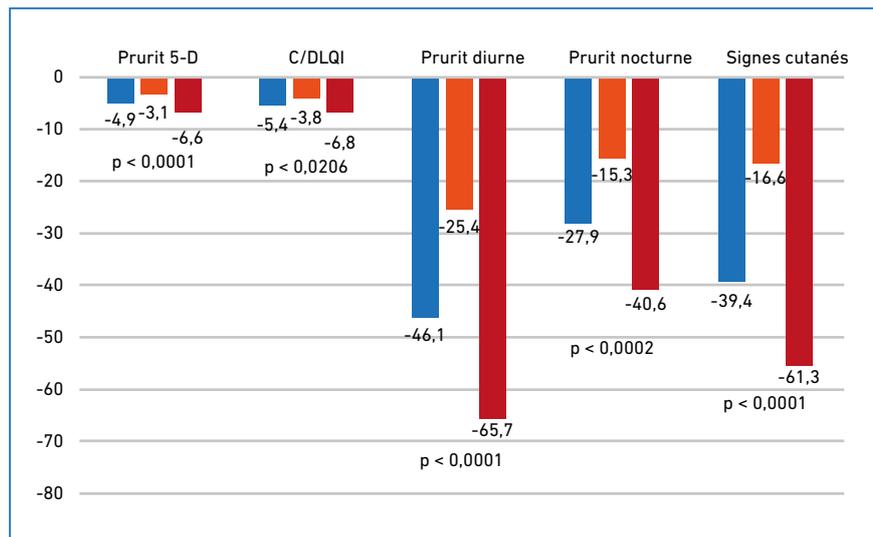


Fig. 5 : Évolution des critères d'évaluation après 1 mois d'application de Topicrem® DA-Baume Émollient (en fonction des clusters).

8. Opinion et satisfaction des patients vis-à-vis de Topicrem® DA-Baume Émollient

Dès la 1^{re} utilisation, 84,8 % des patients déclaraient apprécier la texture de Topicrem® DA-Baume Émollient, 58,3 % son odeur et 83,1 % jugeaient sa pénétration rapide ou instantanée. Ces chiffres restaient stables à J7 et J28.

Au bout d'un mois d'utilisation, 85,0 % trouvaient leur peau moins sèche qu'avant et 91,7 % étaient globalement satisfaits de Topicrem® DA-Baume Émollient. 83,3 % déclaraient qu'ils poursuivraient sûrement ou sans hésitation son utilisation pour prévenir le prurit, 84,7 % qu'ils l'utiliseraient à nouveau en cas de réapparition du prurit. 88,3 % le recommanderaient à un proche.

Discussion

Cette étude montre l'influence de l'environnement sur la sévérité de la DA et confirme le bénéfice de l'application de Topicrem® DA-Baume Émollient, y compris dans les formes les plus sévères.

De nombreuses études épidémiologiques de grande envergure ont montré que des facteurs environnementaux peuvent conduire à l'apparition de la DA sur un terrain génétique prédisposé [3, 4]. L'ensemble de ces facteurs auxquels un individu est exposé tout au long de sa vie est maintenant baptisé "exposome" [2]. On sait ainsi que la prévalence de la DA est plus importante dans les grandes métropoles, dans les pays industrialisés et à niveau socio-économique élevé, dans les familles peu nombreuses et à revenu élevé. À l'inverse, un environnement rural semble protecteur. Ces études ont également montré l'augmentation de l'incidence de la DA au cours du temps dans certains pays, parallèlement au développement économique [4].

Des facteurs climatiques jouent également un rôle. Ainsi, la prévalence de la DA est plus élevée dans les zones à faible humidité, à haut niveau de précipitations et de chauffage de l'habitat que dans les zones au climat humide avec faibles précipitations et niveau élevé de rayonnement UV [8]. L'influence de l'environnement sur la sévérité de l'eczéma est moins connue. On sait que l'exposome peut jouer un rôle sur les poussées de DA. Ainsi, le port de nylon,

la poussière, les animaux non familiers, la transpiration, les shampoings peuvent favoriser les poussées [9].

Notre étude apporte des informations complémentaires. Elle montre en particulier que la sévérité de la DA est plus importante dans les régions du Nord et d'Ile-de-France. Cette différence peut être liée à des facteurs climatiques, mais elle pourrait aussi être en rapport avec l'exposition aux polluants industriels car, dans notre étude, la sévérité de la DA semble plus élevée chez les patients dont l'habitat est proche d'industries.

Alors que l'on sait que la prévalence de la DA est plus importante dans les grandes villes, notre étude montre que les DA y sont moins sévères que dans les petites agglomérations. Cela suggère qu'habiter dans une grande ville favorise la survenue de la DA, mais qu'une fois installée, elle y est moins sévère. Il existe probablement des facteurs confondants, l'accès au soin dans les grandes villes pouvant en être un.

En ce qui concerne les facteurs environnementaux domestiques, notre étude apporte plusieurs informations. La sévérité plus importante dans les foyers sans adoucisseur d'eau suggère une fois de plus le rôle de la dureté de l'eau, connue comme un facteur favorisant une prévalence élevée de la DA [10]. À l'inverse, les études sur l'intérêt des adoucisseurs sur la prévention des poussées de DA ont donné des résultats discordants, mais dans l'ensemble plutôt négatifs [11].

Notre étude suggère aussi le rôle protecteur joué par l'utilisation de lessive biologique ou hypoallergénique, mais sans atteindre la significativité statistique. On sait que l'utilisation de savons détergents aggrave l'altération de la barrière épidermique, mais les résultats de cette étude ne sont pas suffisants pour donner aux patients des recommandations en faveur de l'utilisation de lessives biologiques ou hypoallergéniques. Il semble par contre raisonnable de

POINTS FORTS

- Des facteurs environnementaux externes et domestiques jouent un rôle sur la sévérité de la DA.
- Parmi les facteurs d'environnement domestiques, le tabagisme, la dureté de l'eau et peut-être certaines lessives semblent aggraver la sévérité de la DA.
- Topicrem® DA-Baume Émollient, seul ou en association avec les dermocorticoïdes, permet de diminuer le prurit et d'améliorer la qualité de vie des enfants et des adultes atteints de DA.
- Topicrem® DA-Baume Émollient est efficace quelle que soit la sévérité de la DA.

sensibiliser les parents et les patients sur le rôle néfaste de l'environnement tabagique connu et confirmé par cette étude, d'autant qu'il joue également un rôle sur le développement potentiel de l'asthme chez l'enfant.

Notre étude confirme par ailleurs l'efficacité de Topicrem® DA-Baume Émollient sur le prurit et la qualité de vie. L'efficacité de Topicrem® DA-Baume Émollient avait déjà été démontrée dans une étude hospitalière multicentrique contre comparateur [7]. Notre étude montre que ces résultats sont également observés dans la vraie vie en situation observationnelle, chez l'enfant comme chez l'adulte. Elle montre également que son efficacité sur le prurit est observée quels que soient le niveau de sévérité de la DA et les facteurs environnementaux, en association ou non avec les dermocorticoïdes.

■ Conclusion

Cette étude confirme l'influence des facteurs environnementaux externes mais aussi domestiques sur la sévérité

des DA et une information sur ces derniers doit être faite auprès des patients. L'utilisation de Topicrem® DA-Baume Émollient apporte une grande satisfaction aux patients en diminuant l'intensité des manifestations cutanées de la DA et en particulier du prurit, ce qui améliore de façon importante leur qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOGUNIEWICZ M, LEUNG DY. Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev*, 2011;242:233-246.
2. STEFANOVIC N, FLOHR C, IRVINE AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*, 2019 Jun 13. [Epub ahead of print]
3. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*, 1998;351:1225-1232.
4. ASHER MI, MONTEFORT S, BJÖRKSTÉN B *et al*. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 2006;368:733-743.
5. FINLAY AY, KHAN GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*, 1994;19:210-216.
6. HOLME S A, MANN I, SHARPE JL *et al*. The Childrens' Dermatology Life Quality Index: validation of the cartoon version. *Br J Dermatol*, 2003;148:285-290.
7. CAMBAZARD F, LANZ S, NATALIZIO A *et al*. Evaluation de l'efficacité de Topicrem® DA-Baume Émollient versus comparateur sur les poussées de dermatite atopique chez l'enfant. *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, 2016;253:47-51.
8. SILVERBERG JI, HANIFIN J, SIMPSON EL. Climatic factors are associated with childhood eczema prevalence in the United States. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1752-1759.
9. LANGAN SM, SILCOCKS P, WILLIAMS HC. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol*, 2009;161:640-646.
10. ENGBRETSSEN KA, BAGER P, WOHLFAHRT J *et al*. Prevalence of atopic dermatitis in infants by domestic water hardness and season of birth: Cohort study. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;139:1568-1574.
11. THOMAS KS, DEAN T, O'LEARY C *et al*. A randomised controlled trial of ion-exchange water softeners for the treatment of eczema in children. *PLoS Med*, 2011;8:e1000395.

L'auteur a déclaré des liens d'intérêts avec les laboratoires Nigy.

Immunologie pour le praticien

Les lymphocytes NK



O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Les cellules NK pour “*Natural killer*” (cellules tueuses “naturelles”) représentent une catégorie bien particulière de lymphocytes qui tirent leur nom de leur capacité apparemment innée et “naturelle” à détruire les cellules infectées, tumorales ou étrangères sans passer par une phase initiale d’immunisation spécifique au contraire d’autres catégories de lymphocytes, et notamment des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui sont dirigés contre un antigène bien précis reconnu par leur récepteur de membrane spécifique de cet antigène.

Caractéristiques phénotypiques des cellules NK

Les cellules NK sont de grandes cellules dotées d’un cytoplasme d’aspect granuleux lié à la présence de vésicules sécrétoires contenant notamment des molécules cytotoxiques. Elles expriment des marqueurs de membrane spécifique essentiellement CD56, CD16 et NKp46 mais n’expriment pas CD3 à la différence des lymphocytes T dans leur ensemble. Elles ne possèdent pas non plus de

récepteur membranaire de type TCR et ne passent en général pas par le thymus au cours de leur maturation. Ces cellules représentent environ 10 à 15 % des lymphocytes du sang périphérique, où on les repère en cytométrie de flux essentiellement par l’expression de CD56.

Fonctionnement

Les lymphocytes NK sont situés à la frontière entre l’immunité innée et adaptative car ils interviennent directement ou indirectement dans ces deux grandes catégories de réponse immunitaire. Présents dans les tissus lymphoïdes et sur les zones “frontières” de l’organisme (poumons, tube digestif...), ils ont en effet la capacité de détruire rapidement et directement les cellules reconnues comme étrangères à l’organisme ou anormales, notamment infectées par des virus ou des bactéries intracellulaires ou surtout tumorales.

Cette cytotoxicité directe s’exerce de diverses façons : par libération directe au contact de la cellule cible d’un certain

nombre de molécules cytotoxiques (perforine, granzyme...) contenues dans les granules endocellulaires mais également en exprimant des molécules pro-apoptotiques telle CD95L qui se lie à CD95 présent à la surface de la cible (**fig. 1**).

Par ailleurs les cellules NK peuvent sécréter des cytokines telles que le TNF α ou encore l’IFN γ , l’IL10 et diverses chimiokines qui agissent en particulier sur les cellules dendritiques et les macrophages, ce qui va aboutir à terme à la stimulation et à l’orientation de la réponse adaptative. Cette dernière, plus lente à apparaître, va alors prendre le relais de la réponse innée initiale avec laquelle elle peut d’ailleurs continuer à collaborer, notamment en ce qui concerne la réponse antitumorale. Par ailleurs, l’IFN γ exerce un effet inhibiteur direct sur la réplication virale.

Les récepteurs des cellules NK

Pour assurer ces fonctions, les cellules NK utilisent un certain nombre de récepteurs membranaires permet-

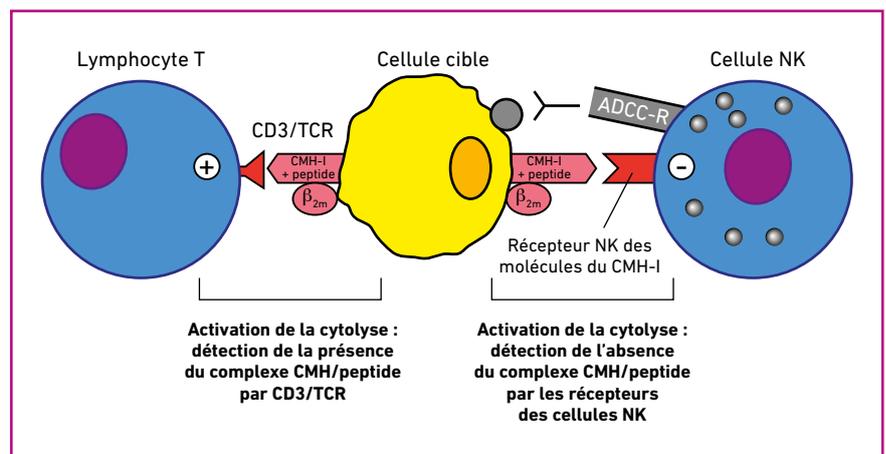


Fig. 1.


cimzia[®]
200 mg solution injectable
certolizumab pegol



Pour elle. Pour lui.
Pour une autre vie.

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 (*indication remboursable*⁽¹⁾ : psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, 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).

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) (également appelée spondyloarthrite axiale radiographique) : 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 (également appelée spondyloarthrite axiale non radiographique) : 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^{er} 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^{er} ligne de traitement]*)⁽²⁾.
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.

(1) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA[®] du 6 février 2019. (2) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA[®] du 7 septembre 2016. Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne. Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A.



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.

Immunologie pour le praticien

tant d'identifier les cibles cellulaires nécessitant une destruction mais aussi de réguler leur activité en fonction des besoins. Contrairement au TCR et au récepteur antigénique des cellules B, ces récepteurs NK ne subissent aucun réarrangement et il n'y a donc pas de spécificité antigénique particulière.

De façon assez similaire aux autres lymphocytes mais selon des modalités bien spécifiques, l'état d'activation des cellules NK dépend d'un équilibre assez délicat entre des récepteurs activateurs et inhibiteurs, équilibre qui est le garant d'une absence d'agression pour les cellules normales. Une telle agression serait en effet potentiellement dangereuse car souvent létale compte tenu

de leur pouvoir lytique important lié aux mécanismes de cytotoxicité directe.

Un des éléments d'activation majeur est la reconnaissance d'une absence (cellules étrangères n'appartenant pas au "soi" par exemple lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide, ce qui aboutit soit au rejet de la greffe, soit au contraire à une GVH) ou d'une baisse (cellules tumorales qui échappent alors en partie à l'immunité adaptative liée aux lymphocytes cytotoxiques CD8 + qui reconnaissent leur cible dans un "contexte" CMH, ou infectées par un virus) d'expression de la molécule du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I qui est en principe exprimée par toutes les

cellules de l'organisme ; cette absence d'expression lève une inhibition exercée en permanence sur les cellules NK via l'expression du CMH par la cellule en contact (fig. 2A).

Dans d'autres cas, des récepteurs activateurs vont reconnaître des signaux dits de stress émis notamment par les cellules tumorales ou infectées par un virus, signaux activateurs qui devront alors être plus puissants que le signal inhibiteur exercé par la reconnaissance du CMH pour aboutir à une activation fonctionnelle plus ou moins forte des cellules NK (fig. 2B).

Les récepteurs membranaires, qu'ils soient activateurs ou inhibiteurs, sont

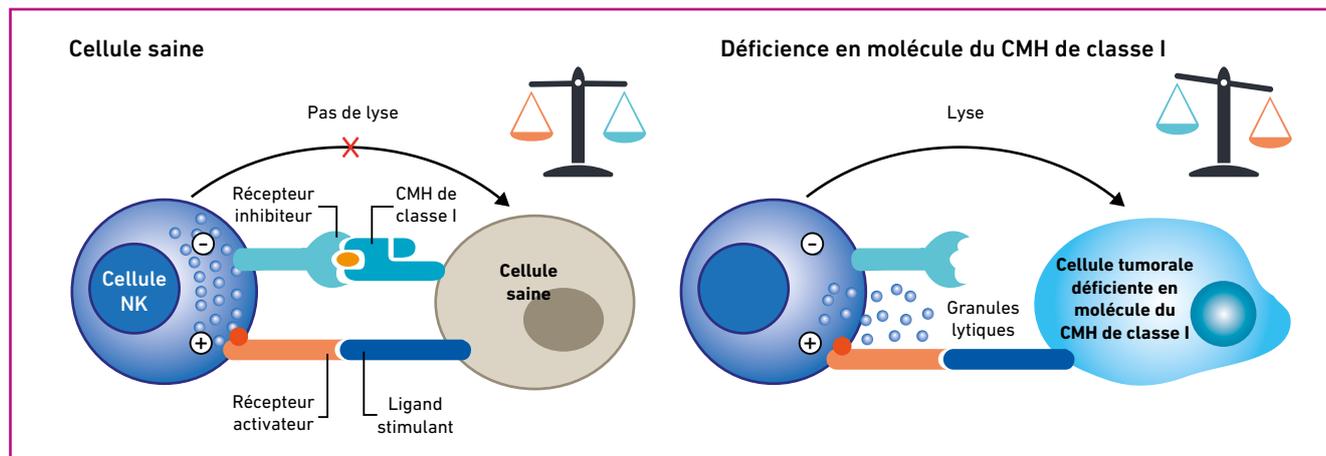


Fig. 2A.

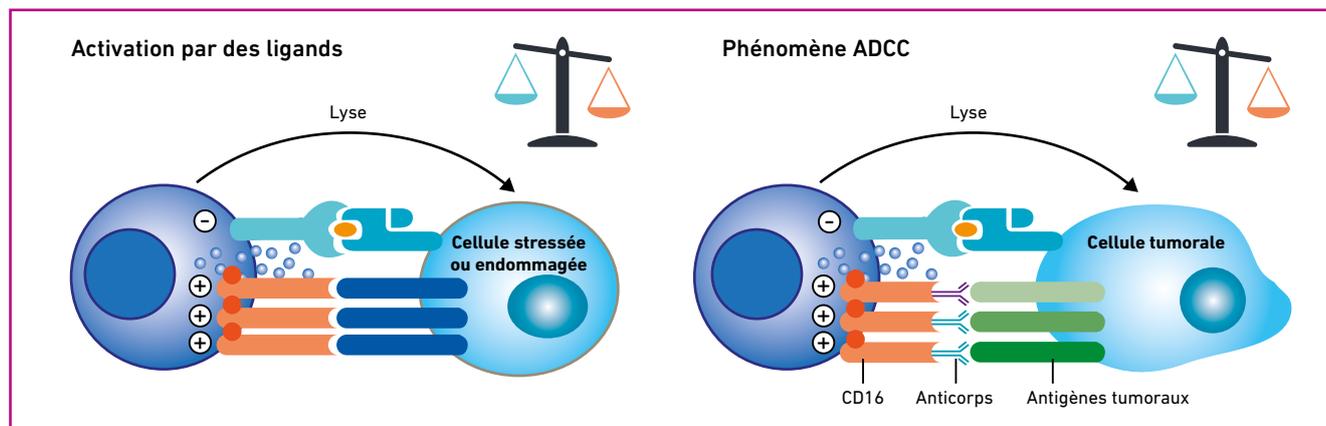


Fig. 2B.

Confrontation anatomoclinique

Les infiltrats neutrophiliques

→ M.-D. VIGNON-PENNAMEN

Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) exercent un rôle essentiel dans les dermatoses infectieuses. Ils sont un des acteurs majeurs de l'immunité innée. Ils sont aussi un des modulateurs de l'immunité adaptative. On reconnaît aujourd'hui leur hétérogénéité et leur plasticité.

Les PNN peuvent éliminer les pathogènes de plusieurs manières : par la phagocytose, par la formation du NET (*neutrophilic extracellular trap*). La connaissance du rôle et des fonctions des PNN est une aide à l'interprétation des lésions tissulaires et à leur classification. On peut voir sous le microscope leur implication dans les dermatoses infectieuses, les maladies auto-immunes, les maladies auto-inflammatoires monogéniques et complexes ainsi que leur rôle à l'état mature ou immature dans les hémopathies myéloïdes.

Les dermatoses infectieuses

La plupart des dermatoses infectieuses se caractérisent par une infiltration neutrophilique de la peau. Les principales sont bactériennes et fongiques, plus rarement mycobactériennes, virales et parasitaires. On peut les classer en superficielles, dermiques et profondes.

1. Dermatoses infectieuses superficielles

Elles peuvent être bactériennes : ce sont l'impétigo (rarement l'objet d'une biopsie) ou les folliculites. On peut alors voir un infiltrat neutrophilique comblant

un orifice folliculaire en réalisant une pustule intra-épidermique et se prolongeant dans le derme autour et au sein de la paroi folliculaire (*fig. 1*).

Elles peuvent être fongiques, responsables de pustules sous- ou intra-cornées, identifiées par la coloration par le PAS montrant des filaments mycéliens dans la pustule et dans la couche cornée de l'épiderme adjacent.

Elles sont aussi virales, comme dans les infections à HSV/VZV. Les effets cytopathogènes épithéliaux sont au premier plan, essentiels au diagnostic, mais parfois discrets. La vésiculo-pustule intra-épidermique renferme des PNN que l'on trouve aussi en grand nombre dans le derme avec parfois des lésions de vascularite (*fig. 2*). En cas de doute diagnostique, l'immunohistochimie peut être utile. D'autres infections

virales, comme celles observées dans le syndrome pied-main-bouche, peuvent se caractériser par la formation de vésicules intraépidermiques renfermant des PNN et un infiltrat dermique notamment périsudoral fait de PNN.

2. Dermatoses infectieuses dermiques

D'origine bactérienne, elles se voient dans l'érysipèle où l'infiltrat à PNN est peu dense, réparti sur toute la hauteur du derme, reposant sur un collagène œdémateux. Le diagnostic ne peut être qu'anatomoclinique. Dans les pyodermites bactériennes, l'infiltrat dermique est plus dense voire massif, détruisant les structures normales préexistantes. Certaines peuvent s'accompagner d'atteintes vasculaires avec nécrose des parois capillaires et surtout thrombose, comme dans la maladie d'Osler ou les méningococcies chroniques.

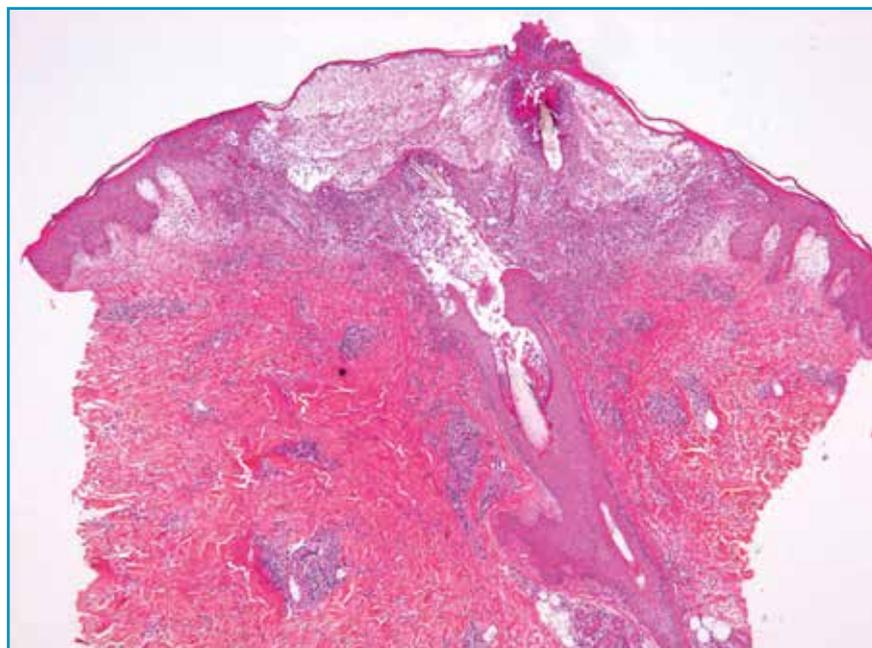


Fig. 1 : Pustule intra-épidermique en regard d'un orifice folliculaire avec infiltration dermique péri- et intra-folliculaire.

ISISPHARMA

DERMATOLOGIE

LA PREMIÈRE RÉPONSE SPÉCIFIQUE
À CHAQUE TYPE D'HYPERPIGMENTATION

MÉLASMA . LENTIGO . PIH

NEOTONE®

AGIT SUR LES 3 NOUVELLES VOIES D' ACTIONS

— AVANCÉES SCIENTIFIQUES MAJEURES —

LA VOIE DE WNT

LA VASCULARISATION

LA LUMIÈRE BLEUE

EFFICACITÉ CLINIQUEMENT PROUVÉE VS 4% D'HYDROQUINONE



JIRD 2019
Retrouvez-nous sur le stand 32B



SPÉCIALISTE DE L'HOMÉOSTASIE CUTANÉE

Confrontation anatomoclinique

Les infections fongiques dermiques se voient dans les folliculites le plus souvent trichophytiques et dans un grand nombre de mycoses dites profondes que l'on peut caractériser histologiquement selon la taille et la forme des filaments et levures sur les colorations par le PAS et/ou le Grocott (**fig. 3**).

Lorsque l'infiltrat neutrophilique dermique est dense, que la coloration par

le Ziehl montre un très grand nombre de bacilles, on peut évoquer une infection par des mycobactéries à croissance rapide comme les mycobactérioses à *chelonae* (**fig. 4**).

Parfois, dans les réactions inflammatoires par piqûres d'insecte, l'infiltrat est neutrophilique, associé à des remaniements œdémateux du derme superficiel, à la façon d'un syndrome de Sweet, et la

confrontation anatomoclinique prend ici toute son importance.

3. Dermatoses infectieuses profondes

Elles sont dermohypodermiques avec une infiltration neutrophilique diffuse du derme, une infiltration septale et/ou lobulaire, observées dans les infections bactériennes ou les mycoses profondes.

Les PNN dans les maladies auto-immunes

1. Maladies bulleuses

Lorsqu'il existe une bulle intra-épidermique résultant de phénomènes de spongiose, on parle de spongiose à neutrophiles et cet aspect histologique se voit surtout dans le pemphigus. Lorsque la bulle est sous-épidermique avec une zone de décollement remplie de PNN, parfois à renforcement intrapapillaire, on peut évoquer une dermatite herpétiforme (**fig. 5**), une dermatose à IgA linéaire, une pemphigoïde bulleuse (pemphigoïde p200 kd), un lupus bulleux. Le diagnostic de ces différentes maladies bulleuses est bien entendu confirmé par l'IFD, l'Immunoblot et l'ensemble des données cliniques et immunologiques.

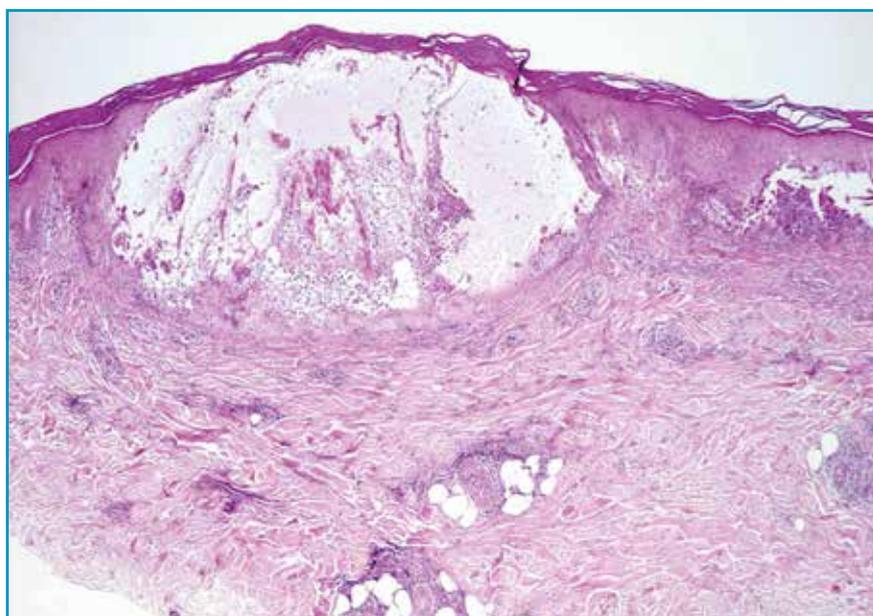


Fig. 2 : Volumineuse vésicule intra-épidermique contenant des PNN et bordée de kératinocytes altérés, siège d'inclusions virales au cours d'un herpès.

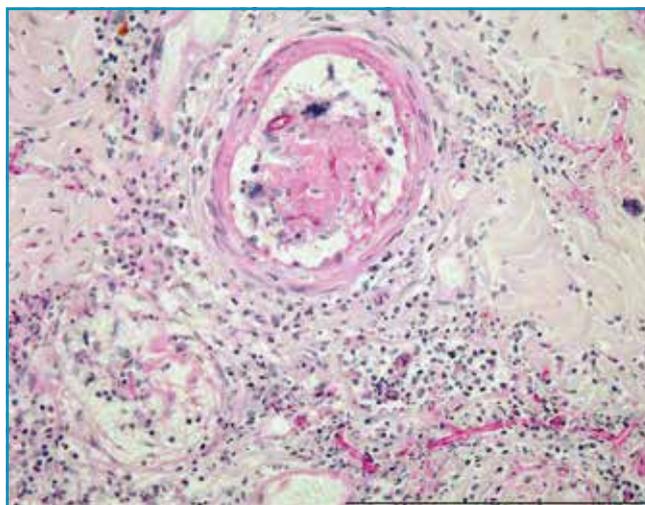


Fig. 3 : Infiltrat dermique diffus de PNN au cours d'une mucormycose (PAS).

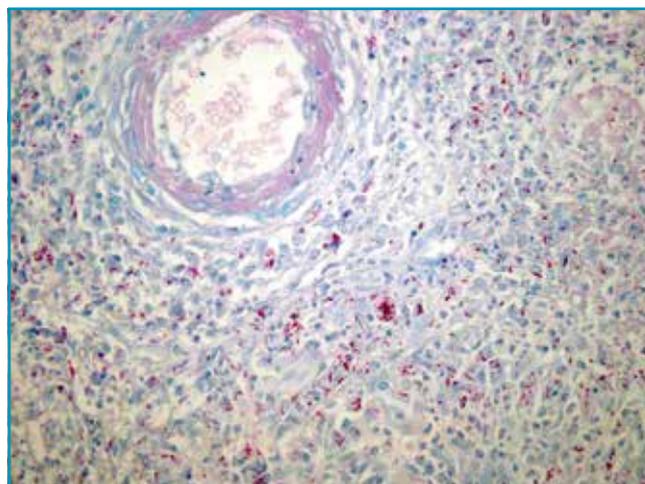


Fig. 4 : Infiltrat dermique massif de PNN au cours d'une mycobactériose atypique à *chelonae* (Ziehl).

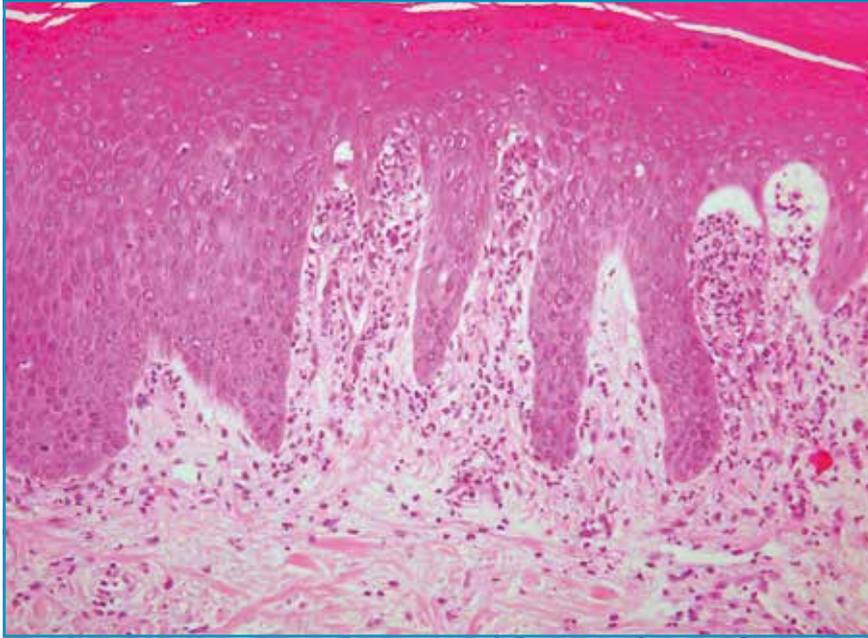


Fig. 5 : Collections de PNN groupés dans les papilles dermiques avec clivage sous-épidermique au cours d'une dermatite herpétiforme.

2. Vascularites

Le diagnostic des vascularites cutanées, le plus souvent évoqué cliniquement, demande une confirmation histologique, plus ou moins une étude en immunofluorescence directe (IFD). Les vascularites sont définies, sous le microscope, par la présence d'une

nécrose des parois vasculaires associée à une infiltration de PNN dans la paroi et dans le derme immédiatement adjacent (**fig. 6**). Des thromboses des lumières vasculaires peuvent être présentes lorsque les lésions sont anciennes et florides. Ces thromboses sont qualifiées de secondaires et ne sont pas à considérer dans la plupart des cas comme le témoin d'une

maladie thrombosante sous-jacente. Dans les urticaires, les altérations vasculaires sont rares, définissant les vascularites urticariennes.

Les infiltrats neutrophiliques et granulomateux palissadiques sont un cadre anatomoclinique rare observé dans les différentes formes de polyangéites granulomateuses (anciennement dénommées maladie de Wegener ou maladie de Churg et Strauss). La présentation clinique est souvent celle de papules à centre nécrotique situées en regard des articulations des doigts et des coudes. Sous le microscope, il s'agit d'un infiltrat surtout formé de PNN associés à des éléments mononucléés, dispersés de manière interstitielle au sein de plages d'une nécrose plus violacée qu'éosinophile (**fig. 7**).

Avant d'aborder le chapitre des maladies auto-inflammatoires, on peut s'intéresser au **lupus érythémateux** dont l'expression dermatologique et dermatopathologique est variée. La place des PNN s'y exprime sous plusieurs formes. On décrit, d'une part, une association avec diverses dermatoses neutrophiliques (syndrome de Sweet, *pyoderma gangrenosum*, pustulose aseptique des plis, dermatose urticarienne neutro-

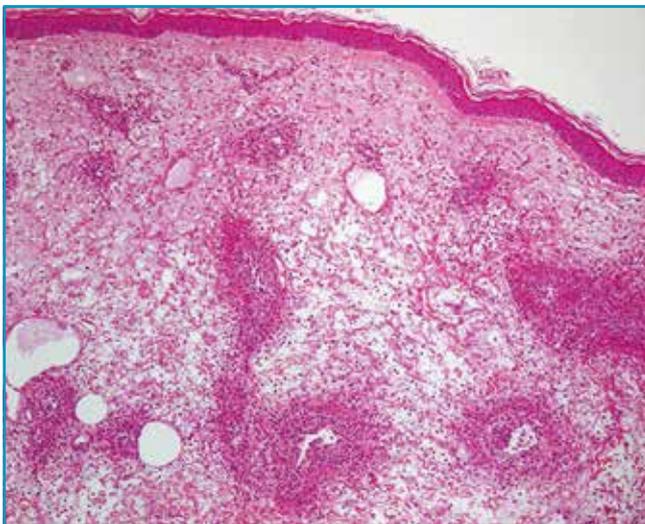


Fig. 6 : Vascularite leucocytoclasique.

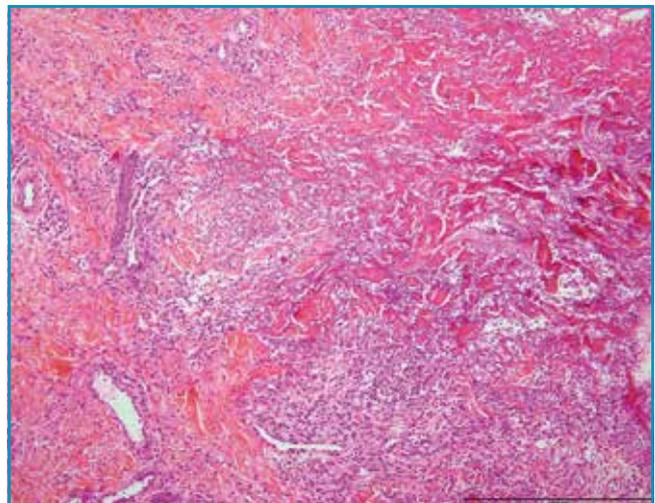


Fig. 7 : Infiltrat neutrophilique interstitiel avec nécrose au cours d'une polyangéite granulomateuse.

Confrontation anatomoclinique

philiques) et, d'autre part, des lésions où l'infiltrat est majoritairement sinon exclusivement neutrophilique comme dans le lupus bulleux et dans le lupus dit neutrophilique, dont le diagnostic nécessite l'expertise conjointe des cliniciens et des pathologistes.

Les PNN dans les maladies auto-inflammatoires

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) représentent un vaste groupe d'affections dont la classification peut être moléculaire, clinique et aussi dermatologique.

La classification dermatologique des MAI est comparable à celle adoptée pour reconnaître les différentes formes de dermatoses neutrophiliques. Elles sont pustuleuses, en plaques ou ulcérées.

De nombreux arguments existent aujourd'hui pour inclure les dermatoses neutrophiliques complexes dans le groupe des MAI. Ils sont cliniques, les lésions cutanées étant similaires. Ils sont immunologiques, plusieurs travaux ayant pu montrer une activation de l'immunité innée. Ils sont génétiques avec identification de mutations et diverses anomalies des gènes de l'auto-inflammation, en particulier dans le *pyoderma gangrenosum*. Et ils sont thérapeutiques avec la démonstration d'une efficacité des anti-IL1.

Les dermatoses neutrophiliques (DN) complexes sont caractérisées par une infiltration de la peau par des PNN normaux, sans cause infectieuse. Elles ont des présentations cliniques variées qui peuvent s'associer entre elles ou se chevaucher. Elles comportent des manifestations extracutanées avec infiltration neutrophilique systémique définissant la maladie neutrophilique. Enfin, elles s'associent à des maladies systémiques communes. On les classe en 3 groupes selon l'aspect clinique et la répartition de l'inflammation neutrophilique dans les différentes structures de la peau.

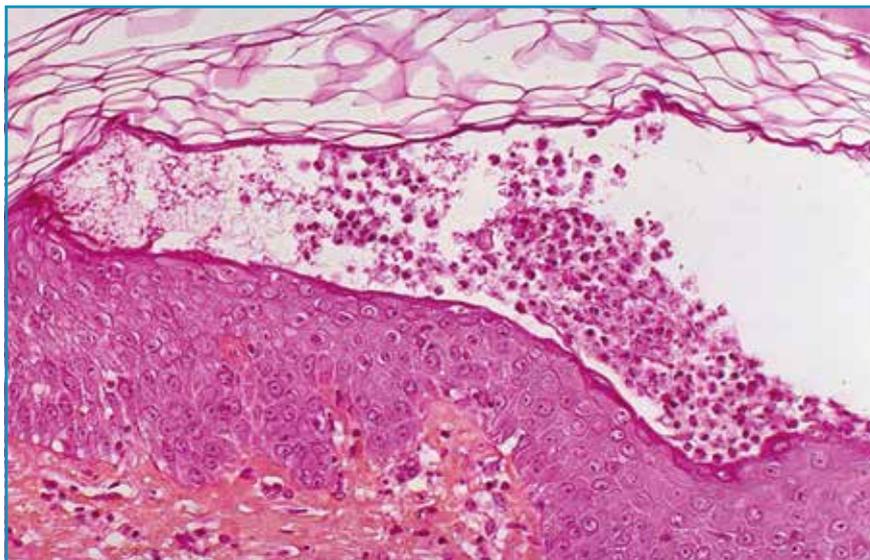


Fig. 8 : Pustule sous-cornée au cours d'une maladie de Sneddon-Wilkinson.

1. Les DN superficielles

Elles se caractérisent par des pustules et un infiltrat neutrophilique épidermique. La dermatose principale est la pustulose sous-cornée de Sneddon et Wilkinson. Les autres DN superficielles sont le pemphigus à IgA, le *pyoderma gangrenosum* bulleux superficiel, la pustulose aseptique des plis, les pustuloses des colites inflammatoires ou de la maladie de Behçet.

Le psoriasis pustuleux est aujourd'hui rattaché au groupe des MAI et en particulier à celui des DN.

Dans la maladie de Sneddon et Wilkinson, la pustule est sous-cornée uniloculaire reposant sur un épiderme intact. Le derme sous-jacent est peu inflammatoire (fig. 8).

Dans la pustulose aseptique des plis, la pustule est superficiellement située dans le corps muqueux, multiloculaire, en tout point comparable à celle d'un psoriasis pustuleux.

Dans les pustuloses des colites inflammatoires et de la maladie de Behçet, les pustules ont très souvent un tropisme

folliculaire et le diagnostic différentiel avec des folliculites repose sur la clinique.

2. Les DN dermiques

Il s'agit de dermatoses en plaques avec infiltrat neutrophilique dermique. Le prototype est le syndrome de Sweet. On rattache à ce groupe l'hidradénite eccrine neutrophilique et l'*erythema elevatum diutinum*. On peut aussi y inclure la dermatose urticarienne neutrophilique.

La biopsie d'une plaque de syndrome de Sweet est bordée d'un épiderme normal, tandis que le derme superficiel est le siège d'un important œdème souligné en profondeur par un dense infiltrat de PNN intacts ou fragmentés (fig. 9). Il n'y a pas de vascularite ou bien, s'il existe des altérations vasculaires, elles sont considérées comme secondaires à l'intensité de l'inflammation à PNN.

Dans l'hidradénite eccrine neutrophilique, l'infiltrat à PNN est centré sur les annexes sudorales qui sont parfois le siège d'une nécrose.

Dans l'*erythema elevatum diutinum*, il existe des altérations vasculaires

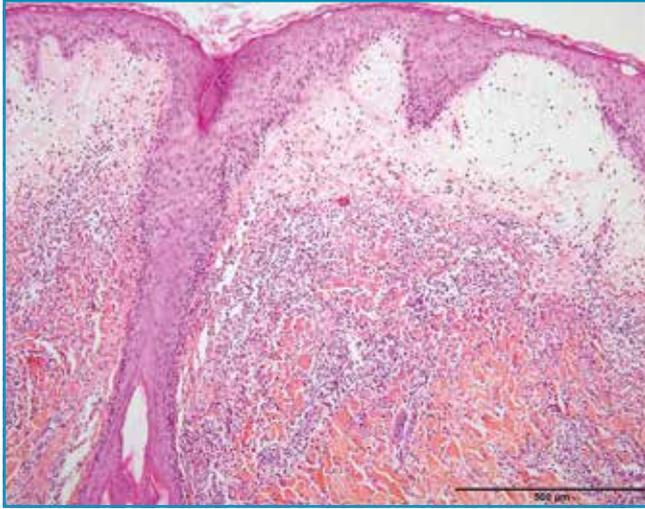


Fig. 9 : Aspect histologique typique de syndrome de Sweet.

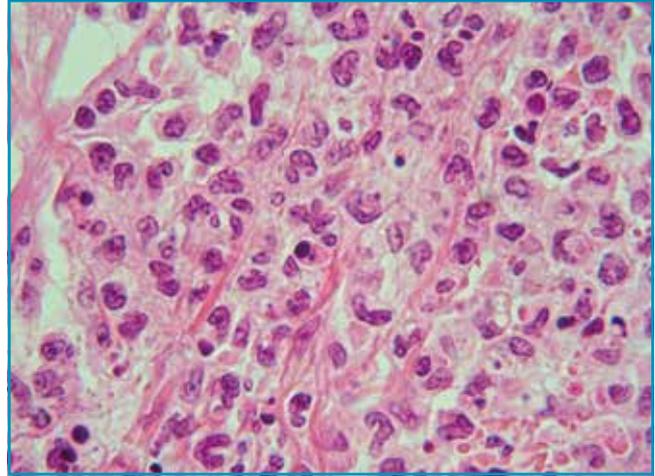


Fig. 10 : Infiltration de formes immatures de PNN au cours d'une myélodysplasie cutanée.

avec surtout une fibrose concentrique périvasculaire.

La dermatose urticarienne neutrophilique se différencie du syndrome de Sweet par la discrétion de l'œdème et par la constante fragmentation des PNN.

3. Les DN profondes

Elles se présentent sous formes d'ulcérations, de nodules sous-cutanés ou d'abcès et comportent une infiltration dermohypodermique. Le prototype est le *pyoderma gangrenosum*.

>>> La maladie neutrophilique

Les DN sont des maladies qui atteignent principalement la peau mais peuvent aussi se localiser dans les organes profonds, potentiellement tous. Au cours de

toutes ces dermatoses, surtout au cours du syndrome de Sweet et du *pyoderma gangrenosum*, l'infiltration neutrophilique aseptique a été rapportée dans le poumon, les os, les articulations, le système nerveux central, les viscères intra-abdominaux, les muscles, l'œil, les reins, le cœur, les gros vaisseaux. Le diagnostic peut être difficile, d'autant plus que les manifestations systémiques sont inaugurales (ce qui a été rapporté dans le poumon).

Le PNN et ses précurseurs en pathologie cutanée : la myélodysplasie cutanée

Elle se définit cliniquement par une dermatose chronique évoluant par poussées, parfois associée à une fièvre, des arthralgies, un syndrome inflammatoire

et des anomalies minimales de la NFS. Et surtout par l'aspect histologique de l'infiltrat qui rappelle l'image décrite dans le syndrome de Sweet histiocytoïde. Il s'agit d'un infiltrat de cellules myéloïdes immatures exprimant le CD33 et la MPO (fig. 10). Elle est à différencier des leucémies cutanées.

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

Cas clinique

La porphyrie cutanée tardive : un diagnostic fondé sur deux critères rationnels

→ C. BARTHAUX
Cabinet de Dermatologie, SAINT-MALO.

Histoire clinique

En février, monsieur G., âgé de 53 ans, paysagiste, consulte, adressé par son hépatologue pour un avis spécialisé concernant ses lésions des mains et des avant-bras (**fig. 1**). L'examen attentif constate des érosions arrondies post-bulleuses d'âges différents touchant les faces dorsales des mains (**fig. 2 à 4**) ainsi que des lésions de fragilité cutanée et cicatricielles hypochromes des avant-bras (**fig. 5 et 6**). Il était suivi par un hépatologue pour une hépatite cytolitique chronique (SGOT 147 UI/L, SGPT 144 UI/L)

avec gamma GT élevée (273 UI/mL) dont l'étiologie restait indéterminée et une augmentation majeure de la ferritine sérique (plus de 1400 ng/mL). Une recherche du gène de l'hémochromatose (gène *HFE*) était négative. Les sérologies du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des hépatites B et C étaient négatives. Une hépatite virale E était suspectée au moment de la consultation.

En examinant attentivement son dossier, qu'il a heureusement apporté avec lui, un dosage urinaire du mois d'août montre un taux d'uroporphyrines à 66,4 nmol/mmol de créatinine, de leurs dérivés les porphyrines heptacarboxyliques augmenté à 39,7 nmol/mmol de créatinine

et des coproporphyrines à taux normal. L'interrogatoire informatif témoigne de la survenue de petites bulles avant les érosions et d'une accentuation des



Fig. 2 : Cicatrices arrondies post-bulleuses.



Fig. 3 : Érosions croûteuses d'âges différents.



Fig. 4 : Cicatrice arrondie post-bulleuse (détail).



Fig. 1 : Atteinte préférentielle des mains et des avant-bras.



Fig. 5 : Fragilité de la peau aux microtraumatismes.



Fig. 6 : Lésions cicatricielles hypochromes en confetti.

lésions lors de la saison ensoleillée. Un second dosage des porphyrines urinaires confirmera les résultats du premier.

■ Discussion

1. Critères diagnostiques

Ce cas clinique donne l'occasion de faire une mise au point sur les critères diagnostiques majeurs de la porphyrie cutanée tardive (PCT) qui sont au nombre de deux :

● Premier critère majeur

Le premier critère majeur est dermatologique. Les signes cliniques cutanés sont



Fig. 7 : Couleur porto des urines du malade (flacon de droite) recueillies au cabinet médical (flacon de gauche témoin).

Signes fréquents	Signes peu fréquents
<ul style="list-style-type: none"> ● Atteinte des zones exposées : faces dorsales des mains surtout, parfois les avant-bras et le visage ● Érosions croûteuses arrondies post-bulleuses d'âges différents ● Fragilité cutanée : plaie au moindre microtraumatisme ● Cicatrices hypochromes ou hyperchromes séquellaires 	<ul style="list-style-type: none"> ● Accentuation des lésions lors de la saison ensoleillée ● Petites bulles acquises éphémères cicatricielles ● Kystes de milium ● Hypertrichose temporo-malaire ● État cutané sclérodermiforme (forme tardive)

Tableau I : Critère clinique majeur de la PCT.

caractéristiques pour le dermatologue qui sait les reconnaître (rappelés dans le **tableau I**).

L'examen visuel des urines avec apparition temporaire d'une coloration rouge foncé (**fig. 7 et 8**) n'est souvent pas remarqué par le patient lui-même. Il s'agit d'un examen simple à réaliser au cabinet médical, rapide à faire mais au résultat inconstant [1]. La fluorescence rosée des urines examinées en lumière de Wood (**fig. 9**) témoigne de la présence de porphyrines dans les urines mais elle est également inconstante.

● Second critère majeur

Le second critère majeur de la PCT est biologique (**tableau II**) [2, 3]. Il repose sur le dosage des porphyrines urinaires,

Uroporphyrines urinaires élevées $N \times 10-50$
Rapport uroporphyrines urinaires/coproporphyrines urinaires > 3
Second examen urinaire pour confirmation

Tableau II : Critère biologique majeur de la PCT.



Fig. 8 : Quelques minutes plus tard, à la lumière du jour, cette couleur disparaît.

la clé de voûte pour certifier le diagnostic qui met en évidence une augmentation des uroporphyrines et de leurs métabolites (forme 8 carboxylée, formes 7- et 6- carboxylées). Le taux des uroporphyrines est élevé (10 à 50 fois au-dessus des normes) avec une augmentation plus modérée de son produit, la coproporphyrine urinaire, élevée 3 à 10 fois au-dessus des normes biologiques. Les porphyrinuries secondaires s'accompagnent d'une élévation plus discrète des porphyrines dans l'insuffisance hépatique et l'infarctus du myocarde. Le rapport entre le taux des uroporphyrines et des coproporphyrines > 3 est un important signe diagnostique de la PCT à retenir.

Par opposition, le précurseur des uroporphyrines (l'acide delta-aminolévulinique) est dosé à taux normal, ce qui



Fig. 9 : Urines avec fluorescence rose discrète en lumière UV (lampe de Wood).

Cas clinique

permet de distinguer le profil urinaire de la PCT par rapport aux autres porphyries. Ces résultats de dosage sont toujours à rapporter au taux de créatinine urinaire pour éliminer un faux positif en cas d'urines trop concentrées. Un dosage urinaire normal signifie un diagnostic peu probable de porphyrie mais, d'un autre côté, des résultats initialement positifs doivent être confirmés par un second examen.

2. Précisions complémentaires

Les conditions de prélèvement des urines pour le dosage des porphyrines sont strictes (**tableau III**), découlant de la notion majeure d'instabilité des porphyrines à la lumière et à la chaleur (**fig. 7 et 8**).

Il n'existe pas de corrélation entre l'intensité des signes cliniques, l'intensité de l'atteinte hépatique cytolytique et le taux des uroporphyrines urinaires. Dans le cadre du traitement de la maladie, la normalisation du taux des uroporphyrines urinaires est un marqueur de l'efficacité thérapeutique, lequel est important à prendre en compte au même titre que l'abaissement du taux de ferritine sérique.

3. Place de la biopsie de peau

La biopsie cutanée (histologie avec immunofluorescence directe) n'est pas du tout nécessaire même si le dermatologue aura le réflexe de la faire au premier abord [4]. Son résultat reste un critère mineur du diagnostic si la clinique et les dosages urinaires sont

concordants. En conséquence, la biopsie cutanée n'est généralement faite que si l'on ne dispose pas des 2 critères majeurs ensemble (examen de seconde intention) pour écarter une autre maladie bulleuse (comme l'épidermolyse bulleuse acquise ou la pemphigoïde bulleuse).

L'aspect histologique d'une bulle est simplement évocateur de PCT en montrant un décollement sous-épidermique, l'absence de cellules dans la zone décollée, un plancher dermique festonné avec peu d'inflammation, des dépôts de matériel éosinophile autour des vaisseaux dermiques superficiels. L'immunofluorescence directe montre des dépôts d'immunoglobulines et de complément autour des capillaires dermiques superficiels et moins souvent à la jonction dermo-épidermique.

POINTS FORTS

- Il existe 2 critères majeurs pour le diagnostic d'une porphyrie cutanée tardive: le premier est le tableau cutané bien connu du dermatologue, le second le taux élevé des uroporphyrines urinaires.
- L'examen visuel des urines du patient est simple à réaliser en clinique, tout en gardant à l'esprit l'instabilité des porphyrines à la lumière et à température ambiante.
- Le dosage des porphyrines urinaires requiert des conditions précises de prélèvement pour obtenir des résultats fiables interprétables.
- La biopsie cutanée reste un examen de seconde intention si l'un des 2 critères majeurs fait défaut.

Conclusion

Le diagnostic de PCT repose sur le tableau clinique dermatologique et le dosage des porphyrines urinaires réalisé dans des conditions strictes de prélèvement. La biopsie de peau est un examen de seconde intention au cas où un des 2 critères majeurs reste manquant.

BIBLIOGRAPHIE

1. RICH MW. Porphyria cutanea tarda. Don't forget to look at the urine. *Postgrad Med*, 1999;105:208-210, 213-214.
2. NORDMANN Y. [Biological diagnosis of porphyria cutanea tarda]. *Ann Dermatol Venereol*, 2000;127:860-861.
3. ZUIJDERHOUDT FM, KOEHORST SG, KLUITENBERG WE *et al.* On accuracy and precision of a HPLC method for measurement of urine porphyrin concentrations. *Clin Chem Lab Med*, 2000;38:227-230.
4. FRANCES C. Porphyrie cutanée tardive: le point de vue du dermatologue. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 1997;4:21-26.

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

Notion majeure : destruction des porphyrines par la lumière ou la chaleur

- Recueil des urines pendant 12 ou 24 heures dans un récipient rendu opaque à la lumière (flacon opaque ou emballé)
- Recueil en dehors des règles chez les femmes : dosage rendu impossible par une substance interférant dans la zone d'absorption lumineuse (hémoglobine)
- Conservation de l'échantillon au réfrigérateur dans l'intervalle des mictions avant de le confier au laboratoire ou, dans l'idéal, faire le recueil au laboratoire
- Température de conservation et de transport idéale < - 18° C

Si le dosage est trop éloigné du recueil des urines : congélation de l'échantillon dans les 4 heures suivant le prélèvement

Tableau III : Conditions de prélèvement des urines pour le dosage des porphyrines.

Peau et lasers

La littérature et les photons



T. FUSADE¹, B. PUSEL², H. CARTIER³

¹ Cabinet de Dermatologie, PARIS.

² Cabinet de Dermatologie, SAINT-PAUL-DE-VENTE.

³ Centre médical Saint-Jean, ARRAS.

S'intéresser à la littérature concernant les lasers à usage cutané ouvre sur un large éventail d'articles. Dans ce domaine, depuis quelques années, le nombre d'articles connaît, comme dans toute la presse médicale, une inflation liée en grande partie à la montée en puissance asiatique, notamment chinoise et coréenne, dans l'orchestre scientifique mondial.

Un lecteur habitué à la littérature dermatologique non instrumentale et dont l'œil critique parcourrait les articles s'intéressant aux lasers cutanés ferait sans doute le constat du faible nombre de publications reposant sur une méthodologie sans faille et de grandes séries de patients. Bien évidemment, ce constat ne peut être généralisé à l'ensemble des publications mais il est vrai que c'est souvent par le faible nombre de cas ou l'hétérogénéité de matériel utilisé que le bât blesse.

De nombreux acteurs et auteurs ont conscience de cette faiblesse et essaient d'y remédier, notamment au travers

d'études proposées par nos sociétés savantes françaises ou européennes de laser.

Sans vouloir se montrer globalement négatif, on peut essayer de déterminer les raisons qui limitent la publication de grandes séries prospectives dans le domaine du laser à l'opposé de celles, nombreuses, concernant de nouvelles indications thérapeutiques médicamenteuses ou définissant pour une maladie de nouveaux critères pronostiques.

>>> La première raison qui vient à l'esprit est liée à la nature même des lasers que nous utilisons. Depuis le milieu des années 1990, le qualificatif qui s'associe par réflexe aux lasers dermatologiques est "esthétique". Le marché de l'esthétique étant en pleine expansion ces 20 dernières années et le but de tout fabricant étant de vendre le plus de machines possible, c'est sur ce domaine que vont se positionner en priorité les lasers. Implicitement, la diffusion des machines va plus s'orienter vers le monde libéral qu'hospitalo-universitaire alors que c'est ce dernier qui est par nature le plus enclin à produire des publications et à surmonter les obstacles liés à une réglementation bureaucratique et contraignante (Comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale [CPPPRB], assurances, etc.).

>>> La deuxième raison, qui découle d'ailleurs en partie de la première, est que pour réaliser de grandes séries il faut de nombreux patients présentant la même affection. Quand celle-ci est fréquente, un seul et unique centre peut tout à fait prétendre pouvoir disposer d'une cohorte suffisante pour dégager des résultats avec de bons niveaux de

significativité en termes statistiques. Dans le cas inverse, il faut faire appel à une étude multicentrique regroupant plusieurs centres ayant le même objectif. C'est alors que surgit un nouvel écueil pouvant rendre les analyses de résultats difficiles.

À l'opposé d'une étude prospective médicamenteuse où les mêmes molécule et placebo seront distribués sur tous les sites, une étude "laser" fait appel à des centres qui devraient posséder *a priori* le même matériel. Les coûts étant élevés, il n'est pas envisageable de nos jours d'équiper un ou plusieurs centres dans l'unique objectif de réaliser une étude clinique destinée à une publication. Bien sûr, en préalable à une étude multicentrique, les paramètres du protocole vont être prédéterminés pour obtenir un traitement homogène des patients dans tous les centres. Malheureusement, dans la réalité, il existe vraisemblablement peu d'autres domaines que celui des lasers où un paramètre réglé par le clinicien (se traduisant pourtant par une valeur précise transcrite dans une unité de mesure déterminée) peut aboutir à autant de fluctuations dans l'interaction laser-tissu d'une machine à une autre.

Si la plupart de nos matériels autorisent le réglage d'une fluence (témoin d'une quantité d'énergie apportée à une surface dans un temps déterminé) ou d'un temps d'impulsion (établissant le temps pendant lequel la peau est exposée à la radiation lumineuse), nombre d'autres paramètres sont préétablis à la fabrication du laser. Pour des appareils provenant de fabricants différents – que ce soit en termes de taille de spot, de système de refroidissement épidermo-protecteur, de profil de train de pulses – les différentes

I Peau et lasers

solutions techniques choisies ne permettent pas une rationalisation des paramètres réglables les rendant rigoureusement comparables. Ainsi, deux lasers à colorant pulsé de fabricants différents n'aboutiront pas aux mêmes résultats à fluence et durée d'impulsion égales, et ceci parfois en totale ignorance du praticien qui les utilise.

Pour disposer d'une comparaison exemplaire on pourrait imaginer le choix de centres de référence travaillant exactement avec les mêmes lasers, mais au-delà de la raréfaction des candidats que risque de provoquer cette restriction, les choses ne sont pas aussi simples : pour un même appareil récemment révisé à paramètres affichés pourtant strictement identiques, tout lasériste connaît les différences de performances entre "l'avant" et "l'après" une révision d'entretien. Pour pallier ces défauts, l'idéal serait de faire contrôler tous les appareils utilisés par un

organisme indépendant mais, à notre connaissance, cela n'a jamais encore été proposé. Et est-ce seulement réalisable ?

>>> La troisième raison réside directement dans les impératifs économiques de distribution et de commercialisation des lasers dermatologiques. Sur un plan commercial, la durée de vie d'une machine s'étend sur quelques années. Pour des raisons économiques compréhensibles, le parc potentiel restant malgré tout, à de rares exceptions, relativement limité, il va être impératif pour le distributeur d'atteindre ses objectifs de vente sur des périodes très courtes avant l'apparition d'une nouvelle génération d'appareils chassant la précédente. Ce turn-over rapide ne facilite pas non plus la mise en place d'études prospectives qui nécessitent énormément de temps entre le début de leur élaboration et leur finalisation avant proposition aux éditeurs.

Tout est-il négatif pour autant ? Certainement pas. La plupart des progrès récents dans le domaine des lasers dermatologiques n'ont pas nécessité de grandes séries pour démontrer leur évidente efficacité. Beaucoup de travaux publiés font malgré tout avancer nos connaissances thérapeutiques techniques ou même biophysiques et des études bien menées apportent des conclusions sans appel sur de nombreux sujets tournant autour des traitements photoniques. N'oublions pas cependant de toujours garder un œil critique pour débusquer les publications à visée "commerciale" encore trop nombreuses aujourd'hui.

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**

*des couches superficielles de la peau



EPITHELIALE A.H. **DUO**

DÉJEUNERS-DÉBATS

JEUDI 3 OCTOBRE 2019

DE 12 H 45 À 14 H, DÉJEUNER-DÉBAT

Salle E (1^{er} étage)

La prise en charge de la dermatite atopique en 2019 : nouvelles approches pour la dermatologie libérale

Modératrice: Pr Isabelle BOURGAULT-VILLADA (Boulogne-Billancourt)

- **L'implication de la voie Th2 dans la dermatite atopique**
Pr Isabelle BOURGAULT-VILLADA (Boulogne-Billancourt)
- **Prise en charge de la dermatite atopique en 2019**
Dr Morad LAHFA (Biarritz)
- **Orientation par le dermatologue libéral du patient avec une dermatite atopique justifiant d'un traitement systémique**
Dr Brigitte MILPIED (Bordeaux)

Avec le soutien de **SANOFI GENZYME** 

DE 12 H 45 À 14 H, DÉJEUNER-DÉBAT

Amphithéâtre C

Psoriasis et biothérapies : un défi pour le dermatologue libéral ?

Avec la participation des

Dr Jean-Michel AMICI (Bordeaux)

Dr Mathilde KEMULA (Paris)

Pr Vincent DESCAMPS (Paris)

Avec le soutien de 

Ce symposium sera également retransmis en direct
<https://sympolilly.jird.info>



DÉJEUNERS-DÉBATS

VENREDI 4 OCTOBRE 2019

DE 12 H 45 À 14 H, DÉJEUNER-DÉBAT

Amphithéâtre B

Douleur cutanée en dermatologie : une nouvelle approche thérapeutique

Modérateur: Pr Jean-David BOUAZIZ (Paris)

- **Dermatoses dysimmunitaires et douleur cutanée: mécanismes physiopathologiques et cas prototypiques**
Pr Jean-David BOUAZIZ (Paris)
- **Mains et douleur: dermatite d'irritation, dermatite hyperkératosique palmaire, eczéma dysidrosiforme, dermatite allergique de contact**
Pr Dominique TENNSTEDT (Bruxelles)
- **Dermatoses et post-actes en milieu hospitalier: que ressent le patient ?**
Pr Philippe BAHADORAN (Nice)
- **Douleur cutanée: réalité dermatologique en cabinet de ville ?**
Dr Valérie BRONSARD (Cagnes-sur-Mer)

Avec le soutien de  A-DERMA
AVOINE RHEALBA®
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

DE 12 H 45 À 13 H 45, SYMPOSIUM

Amphithéâtre C

Psoriasis en plaques modéré: vers une prise en charge plus personnalisée ?

- **Introduction**
Dr Olivier COGREL (Bordeaux)
- **À l'hôpital, quelle est la place des traitements systémiques non biologiques ?**
Dr Pierre-André BECHEREL (Antony)
- **En pratique libérale, comment prendre en charge le patient atteint de psoriasis en plaques dans sa forme modérée ?**
Dr Danielle BOUILLY-AUVRAY (Dijon)
- **Psoriasis en plaques modéré et atteinte unguéale : quelle prise en charge envisager ?**
Dr Olivier COGREL (Bordeaux)
- **À vos Cas, prêt, partez ! Cas cliniques interactifs**
Dr Olivier COGREL, Dr Pierre-André BECHEREL, Dr Danielle BOUILLY-AUVRAY

Avec le soutien de  Celgene

Ce symposium sera également retransmis en direct
<https://sympocelgene.jird.info>





ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous
[FEUILLETER LA REVUE >](#)

Editorial : La main au cours des maladies systémiques

C. Francès

DOSSIER : LA MAIN EN MÉDECINE INTERNE CHEZ L'ADULTE

FICHE PRATIQUE

Fiche de dermoscopie n°12

Maladie de Lyme, ce que le dermatologue doit savoir

Quiz diagnostiques

FICHE PRATIQUE

16 SEPTEMBRE 2019

Fiche de dermoscopie n°12
Cas clinique il s'agit d'une femme de 51 ans, de...

REVUES GÉNÉRALES

13 SEPTEMBRE 2019

Le syndrome d'allergie orale: aspects actuels

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 procréation 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.

Celgene vous informe de la retransmission **EN DIRECT** du symposium organisé dans le cadre des 15th JIRD

Psoriasis en plaques modéré : vers une prise en charge plus personnalisée ?

EN DIRECT
Vendredi 4 octobre 2019
de 12h45 à 13h45

[Inscrivez-vous <<<](#)

La retransmission est strictement réservée aux dermatologues, rhumatologues et internistes. Inscription obligatoire.

Lilly

Retransmission **EN DIRECT** du symposium

Psoriasis et biothérapies : un défi pour le dermatologue libéral ?

le jeudi 3 octobre
de 12h45 à 14h00

[Inscription >>>](#)

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

réalités & réalités

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

Acné et contraception orale : regards croisés

taltz[®]
(ixékizumab)
injectable



> 2 ANS D'AMM
en France*



2 INDICATIONS
psoriasis en plaques et
rhumatisme psoriasique ⁽²⁾



**10 ÉTUDES
CLINIQUES**
dans le programme de
développement de ces
2 indications ^{§ (3)}

**74 200
PATIENTS**

traités en post-
commercialisation
dans le monde**⁽¹⁾

Taltz[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. ⁽²⁾

Dans cette indication, Taltz[®] 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. ⁽⁴⁾

Taltz[®], seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1). ⁽²⁾

Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence ne peut préciser la place de Taltz[®] par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de biothérapie, c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques. ⁽⁵⁾

TALTZ[®] est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^{ème} alinéa du code de la Sécurité Sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. ⁽²⁾

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire lilly (www.lilly.fr).

*date d'AMM : 25 avril 2016. **au 28 février 2019. § Le programme de développement clinique de l'ixékizumab était composé de 7 essais (dont 3 pivot) dans l'indication psoriasis en plaques et de 3 essais (dont 2 pivot) dans l'indication rhumatisme psoriasique.

1. PSUR ixékizumab n°06 (période du 23 septembre 2018 au 22 mars 2019) pages 12 et 13 2. Résumé des caractéristiques du produit Taltz[®]. 3. Plan de Gestion des Risques ixékizumab version 5 page 18 4. Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016. 5. Avis de la Commission de la Transparence du 4 avril 2018.

LILLY France S.A.S.

24, boulevard Vital Bouhot - CS 50004 - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél : 01 55 49 34 34
Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 € - RCS 609 849 153 R.C.S. Nanterre

Lilly