



Les préjugés dans la dermatite atopique

Perturbateurs endocriniens : que retenir en pratique ?

Androcur en dermatologie : quels risques ?

Demande d'effacement de cicatrices : faut-il toujours y répondre ?

**Anti-IL23 : un saut conceptuel
dans la prise en charge du psoriasis**

**Place du dermatologue
dans le diagnostic des tumeurs palpébrales**



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

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

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

A. Gulphe, D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4^e trimestre 2019

Sommaire

Octobre 2019

Cahier 1

n° 285

REVUES GÉNÉRALES

- 4** Les préjugés dans la dermatite atopique
M. Bourrel-Bouttaz
- 11** Perturbateurs endocriniens :
que retenir en pratique ?
N. Chevalier
- 17** Androcur en dermatologie :
quels risques ?
B. Guillot
- 22** Demande d'effacement
de cicatrices :
faut-il toujours y répondre ?
M. Schollhammer, H. Cartier,
C. Raimbault-Gérard, M. Chastaing
- 27** Anti-IL23 : un saut conceptuel
dans la prise en charge du psoriasis
P.-A. Becherel

- 34** Place du dermatologue
dans le diagnostic
des tumeurs palpébrales
E. Cinotti, B. Labeille, F. Cambazard,
P. Rubegni, J.-L. Perrot
- 39** Les dermatoses paranéoplasiques
A. Lasek Duriez
- 45** Quoi de neuf dans les histiocytoses
de l'adulte ?
S. Fraitag



Un cahier 2 "SpeedDI – Compte rendu
de la soirée du 4 juin 2019"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 16.

Image de couverture
©Romariolen (/g/romastudio)@shutterstock.

I Revues générales

Les préjugés dans la dermatite atopique

RÉSUMÉ : Se traiter sous prétexte d'être malade n'est pas si simple. Il s'intercale entre le symptôme et le soin une multitude de données qui peuvent interférer. Beaucoup d'entre elles sont liées à l'ignorance de la maladie mais beaucoup le sont aussi à des préjugés. Ceux-ci ne se limitent pas à la corticophobie. Les découvrir permet de mieux comprendre les difficultés du patient mais aussi des soignants. Les accueillir sans jugement de valeur mais avec bienveillance et pouvoir expliquer leur origine permet de sceller l'alliance thérapeutique dont le patient a tant besoin pour passer les obstacles.



M. BOURREL-BOUTTAZ
Cabinet de Dermatologie, CHAMBÉRY.

Préjugé 1 : “Ça ne sert à rien de traiter, ça revient tout le temps”

Il s'agit là plus d'ignorance que de préjugés [1]. La dermatite atopique (DA) est une maladie chronique, évoluant par poussées intermittentes en fonction des facteurs déclenchants rencontrés. Aucun patient n'est instruit de cette donnée. Faute de mieux, il interprète la récurrence comme l'échec du traitement précédent, justifiant ainsi de ne pas recommencer. Cette phrase révèle aussi une seconde ignorance, celle de ne pas connaître les dangers de ne pas traiter. Or, ils sont nombreux :

>>> Laisser souffrir. Il ne viendrait à l'idée de personne de ne pas traiter une crise d'asthme en raison du danger mortel, alors même que la crise peut récidiver. Il faut croire que la notion de souffrance liée à la peau n'est pas encore reconnue.

>>> Empêcher un enfant de grandir normalement. Il faut un sommeil de bonne qualité pour assurer une production correcte d'hormones de croissance. Les enfants atopiques au sommeil agité risquent de rester plus petits que la moyenne.

>>> Favoriser l'arrivée des vraies allergies. Tant que la peau est poreuse et fonc-

tionne en mode éponge, les substances potentiellement allergisantes passent à travers et sont susceptibles de déclencher plus tard des allergies de contact, respiratoires et alimentaires.

>>> Perturber la construction de la confiance en soi, l'image de soi et l'estime de soi. La honte et la culpabilité sont les deux partenaires de l'adolescent atopique. 10 % d'entre eux vont passer par des phases de dépression avec un risque suicidaire supérieur à celui des jeunes de leur âge non atopiques. N'est-ce pas nécessaire de le préciser ?

À l'inverse, traiter, c'est proposer une vie normale à un sujet qui y a droit compte tenu de l'efficacité et de la disponibilité des traitements : lui permettre de retrouver un sommeil normal et ainsi d'être attentif à sa journée, de pouvoir faire du sport comme il veut avec qui il veut, de pouvoir aller en vacances où il veut et pas uniquement en cures thermales, de se sortir d'un discours familial mortifère qui tourne uniquement autour de la peau, d'avoir une sexualité comme les autres...

Pourtant, beaucoup de parents d'enfants atopiques et de patients baissent les bras et arrêtent des traitements pourtant efficaces. Insuffisamment instruits sur la

INNOVATION

PEAUX SÈCHES À TENDANCE ATOPIQUE

EXOMEGA CONTROL

Baume émollissant naturel
ANTI-GRATTAGE



- Espace les crises : 100%*
- Efficacité scorad significative : -59%**

* Etude clinique sur 94 sujets utilisant EXOMEGA CONTROL (lait, crème, baume), moyenne des résultats entre les 3 produits, à 22 jours. 1 application/jour.



A-DERMA
AVOINE RHEALBA®
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

MIEUX DANS SA PEAU, MÊME FRAGILE

FABRIQUÉ
EN FRANCE


Pierre Fabre
Dermo-Cosmétique

I Revues générales

maladie et son traitement, ils espèrent toujours la solution qui fera tout disparaître à vie, beaucoup ne connaissant pas la différence entre chronique et incurable. Il revient au soignant de lever cette confusion et de demander ouvertement “*Qu’attendez-vous de moi ?*” puis d’expliquer avec des métaphores simples les concepts de l’épigénétique. Si les notions de génétique sont peut connues du grand public, celle de la carte mémoire d’un ordinateur l’est beaucoup plus. Il suffit alors de dire que la carte mémoire est empoussiérée et que nous ne savons pas la nettoyer... L’attente de traiter la cause en profondeur s’effondre alors d’elle-même...

■ Préjugé 2: “Il faut que ça sorte”

La peau étant un émonctoire, pour certains patients mais aussi médecins, l’eczéma serait une manifestation saine de cette fonction d’évacuation des toxines et le traitement néfaste, car opposé à cette purification [2]. Cette interprétation est largement confortée quand l’eczéma devient suintant : le mal doit sortir, que ce soit les “humeurs”, théorie émise du temps d’Hippocrate, ou le mal-être intérieur, car si ça coule c’est que ça doit sortir...

Le problème vient de l’interprétation de la présence des cellules immunitaires dans la peau :

– nous, allopathes universitaires, savons que leur présence est secondaire à la pénétration intra-épidermique des particules de l’environnement, de l’extérieur vers l’intérieur de la peau, à travers une peau poreuse ;

– mais pour d’autres, les cellules immunitaires seraient le vecteur trans-épidermique des toxines de l’intérieur vers l’extérieur de la peau, à travers l’épiderme.

Deux slogans s’opposent alors franchement : “*faut pas que ça rentre*” et “*faut que ça sorte*”. Normal que nos patients soient perdus car cette idée est soute-

nue par nombre de soignants aussi... Comment faire, dès lors, pour détruire cette conception erronée et permettre de reconstruire la bonne ?

Il convient en premier lieu de toujours partir du patient et d’un consensus sur lequel nous sommes tous d’accord : la sécheresse de la peau. Or, que veut dire le mot “sec” ? Manque d’eau ! Comment apporter de l’eau à la peau ? Boire, arroser, hydrater ? Hydrater, oui. Pourquoi ?

>>> Prenez deux verres d’eau : l’un avec juste de l’eau, l’autre avec de l’eau et de l’huile. Attendez et observez. L’eau du premier verre va s’évaporer, tandis que ce ne sera pas le cas dans le second. Le patient comprend aussitôt le rapprochement avec sa peau. Son regard s’illumine, il comprend que vous parlez de lui et il commence à élaborer une logique. La peau est sèche parce qu’elle manque de gras. Où se situe ce manque de gras ? Entre les parpaings du mur que constitue la peau.

>>> Faites tomber votre stylo par terre et demandez au patient de le ramasser... En 2 secondes, vous avez mis en place un jeu de rôle dans lequel votre stylo représente une particule de l’environnement qui passe dans la brèche du ciment intercellulaire et votre patient, lui, symbolise le système immunitaire qui va agir en réaction. Donc, il ne faut pas que ça rentre ! Quant aux “toxines”, elles sortent par les glandes sudorales et sébacées, pas à travers les kératinocytes. Et le dermocorticoïde (DC) ne gêne en rien leur fonctionnement. Voilà qui devrait rassurer le patient !

■ Préjugé 3 : “Débarrassez-moi de ce truc-là !”

Il y a les maladies aiguës et les maladies chroniques. Parmi les maladies chroniques, il y a celles dont le traitement ne demande aucune participation du patient, comme avaler le comprimé contre l’hypertension artérielle, et celles pour lesquelles une participation active du patient

est indispensable, comme le diabète. C’est aussi le cas de la dermatite atopique.

Cette attitude n’est pas du tout acquise dans notre culture. Pourquoi ?

>>> “*Mais enfin, docteur, on sait aller sur la Lune et vous me dites qu’il faut que je passe de la pommade tous les jours ? Vous rigolez !*” La confusion entre la technologie et la biologie est habituelle. La toute-puissance technologique envahit l’imaginaire et le retour à la réalité via un médicament en tube ne correspond pas à l’illusion de la performance...

>>> “*Mais vous ne vous rendez pas compte du temps perdu à étaler vos produits !*” Autant la remarque précédente nous projetait dans la technologie, autant celle-ci nous ramène au contraire à nos racines culturelles où, depuis des siècles, le corps est secondaire dans nos existences, loin derrière la raison ou la spiritualité. Là où d’autres cultures perpétuent un savoir-faire du massage et des soins du corps, dans nos sociétés occidentales, le corps est le lieu de l’interdit moral ou celui de la limite insupportable à accepter (transhumanisme). Le corps pose problème alors qu’il est notre terre première. Se toucher, étaler une crème n’est pas forcément un geste facile et la crainte d’amener des microbes avec la main n’en est qu’un exemple.

>>> Cette méconnaissance du corps et de son fonctionnement a donc cautionné le préjugé qu’en cas de problème c’est aux soignants d’apporter la solution. Allez demander à un Chinois ce qu’il en pense, il vous dira qu’il est de sa responsabilité de prendre soin de son corps à travers la nourriture et l’entretien physique. Voilà qui n’est pas vraiment un discours habituel chez nous !

>>> Pour accepter une nouvelle idée, il faut être capable de détruire l’ancienne [3]. Les métaphores sont là aussi très intéressantes. Pour ma part, j’utilise celle du permis de conduire. Il s’agit d’un jeu de rôle facile à utiliser en consultation.

Le médecin : “Je suis votre parent et je vous offre une voiture pour vos 18 ans avec le mode d’emploi de la voiture : que se passe-t-il?”

Le patient comprend que son parent l’envoie à l’accident.

Le médecin : “Vous avez de l’eczéma depuis 40 ans et je vous donne l’ordonnance : que se passe-t-il? Vous êtes toujours là avec votre eczéma, ça n’avance pas...”

Le patient cautionne.

Le médecin : “Ce que je vous propose, c’est de passer le permis ensemble. Je ne vous lâcherai que lorsque vous aurez le permis.”

L’alliance thérapeutique est scellée, le patient est d’accord pour apprendre.

Préjugé 4 : “Vous ne cherchez pas la cause”

L’idée qu’une seule cause serait à l’origine de l’eczéma est loin d’être une erreur. En effet, la recherche scientifique s’est construite selon le modèle suivant : une cause est responsable d’un effet. L’eczéma allergique en est un exemple, alors pourquoi l’eczéma atopique serait-il différent ?

C’est au XIX^e siècle que s’établit le lien de causalité dans les sciences du vivant, c’est-à-dire le lien entre une seule cause pour un seul effet. Même si cette représentation paraît maintenant bien simpliste, elle imbibe toujours le mode de pensée en général et celui des patients en particulier. Ainsi, la cause de la tuberculose, c’est le bacille de Koch, celle du diabète c’est le pancréas qui ne fabrique plus d’insuline, celle de l’infarctus, c’est une coronaire qui se bouche... Cette façon de présenter les choses a l’avantage d’être visualisable, modélisable, donc compréhensible.

L’implicite de ce mode de pensée est que le retrait de la cause permet de guérir la maladie. Il n’en est rien dans la derma-

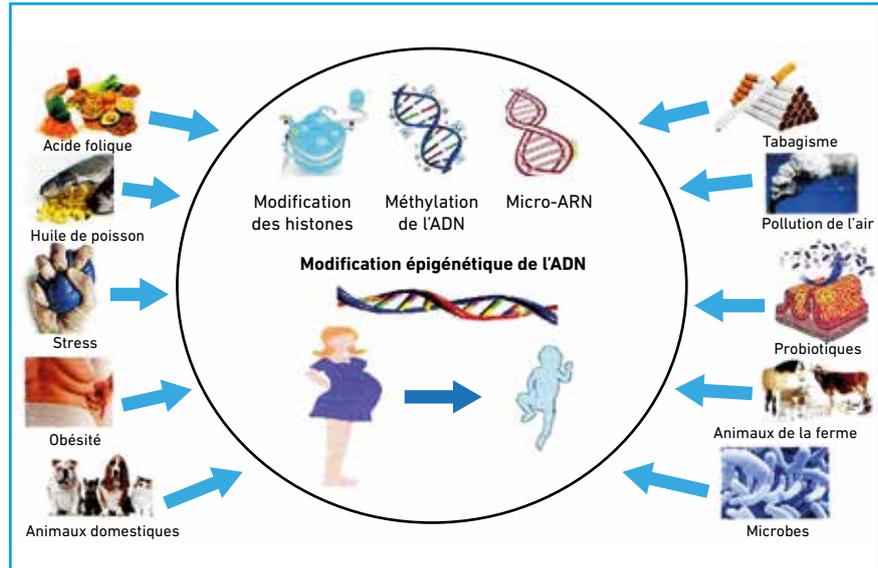


Fig. 1 : Facteurs épigénétiques dans la DA.

tite atopique. La cause n’existe pas car il s’agit de l’empreinte de notre mode vie moderne sur notre capital génétique. Cela s’appelle l’épigénétique. Plus de 100 gènes sont déjà concernés et la liste n’est certainement pas exhaustive [4].

Peu de nos patients comprennent cette notion, en revanche tous connaissent l’ordinateur et sa carte mémoire. Il devient alors facile d’expliquer que, si nos gènes représentent la carte mémoire de nos cellules, celle-ci est empoussiérée et personne ne sait la dépoussiérer...

Chercher la cause est une perte de temps, source de souffrance et d’errance médicale bien préjudiciable au patient, à sa famille ainsi qu’au monde médical. Il est très important de dissiper ce type de malentendu (fig. 1).

Préjugé 5 : “La dermatite atopique est une allergie”

Pour les patients, tout ce qui est rouge et qui gratte s’appelle “allergie” faute d’avoir à leur disposition d’autres mots, question de vocabulaire. Le mot “inflammatoire” est inconnu des patients, sauf dans le domaine articulaire. Pour décou-

vrir ce nouveau concept, l’usage d’outils devient alors très pratique :

- la dermatite atopique fonctionne en mode lance-flammes sur tout ce qui traverse la peau : c’est le système immunitaire inné ;
- l’allergie fonctionne en mode sniper, spécifique de la réaction antigène anticorps : c’est le système immunitaire adaptatif.

L’intérêt de bien séparer les deux concepts est capital :

- la dermatite atopique est une réaction aspécifique, le bilan allergique est négatif, il faut comprendre le mode de fonctionnement de la peau et des facteurs déclenchants pour comprendre le traitement ;
- l’allergie n’est pas la cause de la dermatite atopique, elle s’ajoutera à la dermatite chez 30 % des atopiques au cours de leur vie ;
- par contre, la dermatite atopique est la porte d’entrée de la marche atopique (fig. 2) [5].

Pour le patient, trouver l’allergène permet de l’éliminer et de guérir. Se défaire de ce préjugé libère en lui de l’énergie pour pouvoir se concentrer sur sa maladie, ses facteurs déclenchants et son traitement.

I Revues générales

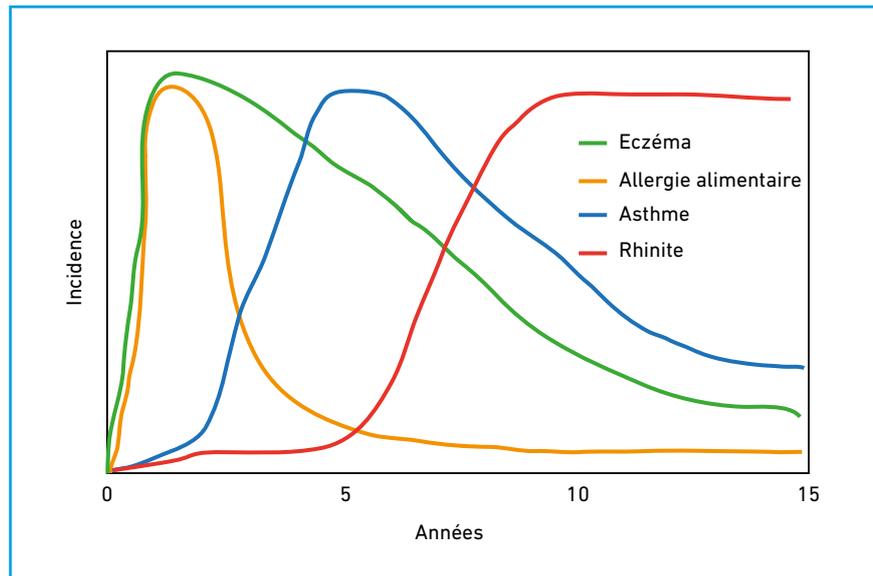


Fig. 2 : La DA est la porte d'entrée de la marche atopique.

■ Préjugé 6 : “C’est dans la tête!”

Le stress déclenche des crises : est-il pour autant la cause de la dermatite atopique ? est-il pour autant le seul facteur déclenchant ?

Dire à un patient que c’est “dans sa tête” lui fait l’effet d’un coup de poignard dans le dos. Ce genre de phrase est souvent une fin de non-recevoir aussi bien de la part de la famille que des soignants, désemparés devant cette maladie. Faute de savoir faire, c’est la faute du patient qui n’a qu’à chercher dans sa tête ! Or, le fait que le stress soit un déclencheur des crises ne prouve que pas que cette maladie soit psychosomatique.

Que s’est-il passé ? Reprenons à la base, soit l’histoire d’un bébé né avec une peau génétiquement poreuse, c’est-à-dire en mode “éponge” au lieu d’être en mode “film alimentaire”. La maladie inquiète la maman, qui entend des discours différents : “C’est ta faute”, “Tu as mal vécu ton accouchement”, “As-tu vraiment désiré cet enfant?”, “La cortisone mais tu n’y penses pas, c’est dangereux !”, “Arrête le lait et passe au lait de soja !”. Normal de s’y perdre dans ces conditions ! La maman va donc chez les

médecins et les pharmaciens qui, faute de formations adaptées, ne la rassurent pas. Elle fait le traitement, ça marche puis la maladie revient, combien de temps faut-il continuer ? Normal d’arrêter dans ces conditions ! Et c’est ainsi que la situation s’aggrave... La peau du bébé est de plus en plus rouge et gratte. L’état de la peau angoisse la maman et le bébé capte l’angoisse de sa maman. L’enfant grandit dans un sentiment d’insécurité, d’abord au sein de sa famille, puis à l’école où il va entendre et percevoir la curiosité quand ce n’est pas le dégoût et le rejet.

L’enfant grandit encore. Arrive l’âge de la pudeur où, normalement, il est le seul à décider qui regarde son corps ou non. Le passage de la pudeur est le stade majeur de la séparation symbolique des corps. Que se passe-t-il si les parents lui courent après tous les jours pour appliquer les soins locaux ? Cette séparation ne s’opère pas correctement. La non-séparation symbolique induit une grande confusion source de culpabilité, de honte, souvent inconscientes, responsables de ce mal-être intérieur. Il n’a pas confiance en lui, sa sécurité reste dépendante de sa mère ou de ses parents. Le stress devient un facteur déclencheur de plus en plus

évident. Normal, puisqu’on vous dit que c’est dans la tête ! Le patient est piégé.

Toutes les études le montrent [6] : l’état d’angoisse de la maman disparaît dès lors qu’elle aussi est rassurée et que les soignants répondent à ses questions. Ce n’est pas psychosomatique et ce n’est pas sa faute...

Traiter, expliquer, rassurer, suivre, sécuriser, surveiller, apprendre, pour aider ces familles le plus tôt possible et autonomiser l’enfant le plus vite possible : voilà le chemin possible et efficace.

■ Préjugé 7 : “La dermatite atopique n’est pas une maladie”

Cette phrase est l’expression d’un déni partagé autant par la société que par de nombreux médecins pour plusieurs raisons. La dermatite atopique est la première maladie du bébé (environ 15 % des bébés actuellement). Les parents, si jeunes, peuvent-ils entendre que leur bébé est malade ? Tant de soignants en doutent et vont leur dire que de toute façon il est trop jeune pour être traité... Un passage sur les réseaux sociaux permet d’entrevoir la désespérance des parents, complètement perdus au milieu de ces discours si discordants...

● Se gratter n’est pas un critère de maladie

Une piqûre de moustique, le contact avec les orties, le frottement de l’étiquette... autant de raisons de se gratter quand aucune de ces raisons n’est médicale. Le grattage est un symptôme qui n’est pas reconnu dans le champ de la santé mais dans celui des codes sociétaux.

● Se gratter est un geste qui ne déclenche aucune empathie

Au contraire, se gratter déclenche très vite un “Arrête de te gratter !” très délétère pour celui à qui il est adressé. La

peau peut être belle, douce, elle devient alors objet de séduction, de désir. Quand elle est abîmée, elle ne provoque que du dégoût. Entre désir et dégoût, le regard sur la peau n'est jamais neutre. Il arrive que des patients découvrent qu'ils sont des malades uniquement lors de leur hospitalisation...

● **Le traitement d'une maladie renseigne sur sa gravité**

Il y a une corrélation entre la lourdeur du traitement et la gravité de la maladie : une chimiothérapie signifie cancer, un petit tube de crème à la cortisone ne peut laisser présager du calvaire enduré par les patients. Et pourtant, leur qualité de vie est comparable : effondrée ! Alors, qu'est-ce qu'on attend pour changer son regard sur l'eczéma ? [7]

Préjugé 8 : "La cortisone, non merci !"

Les patients ne sont pas les seuls à avoir peur, les médecins aussi. Pourquoi ? et comment faire ?

La thèse du docteur Thomas Lecoq a cherché à évaluer le degré de corticofrilosité ou cortico-résistance chez les étudiants en médecine générale en France. Le résultat est sans appel : nos futurs médecins généralistes ont la même corticophobie (indice moyen : 16) que la population générale sauf ceux formés dans les CHU engagés dans un programme d'éducation thérapeutique dans la dermatite atopique...

Et vous ? Êtes-vous corticophobe ? Faites le test Topicop [8]. Topicop a été créé par le service de dermatologie du CHU de Nantes, pionnier dans l'éducation thérapeutique dans la DA, à l'origine de la première École de l'atopie. Les colonnes sont cotées de 0 à 3 en partant de la gauche vers la droite. Les scores vont donc de 0 à 36 (0 = grande confiance dans le maniement du DC ; 36 = grande corticophobie face au DC).

La meilleure façon de sécuriser patients et soignants sur l'emploi du DC est de respecter les règles de l'unité phalange (fig. 3) : la quantité étalée sur la dernière phalange de l'index de l'adulte sert à trai-

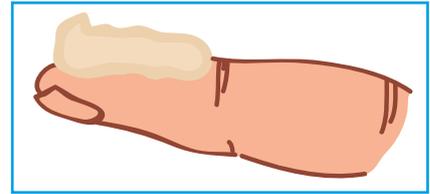


Fig. 3 : Unité phalange.

ter l'équivalent de la surface de 2 paumes de mains d'adulte. Le plus souvent, la quantité appliquée est largement insuffisante, expliquant ainsi l'inefficacité du traitement.

C'est la quantité nécessaire et suffisante : plus, c'est inutile ; moins, c'est une perte de chance (fig. 4).

■ **Conclusion**

Réseaux sociaux, pénurie de médecins, défiance vis-à-vis de l'élite... le monde moderne a favorisé l'émergence de rumeurs, de préjugés autour de la dermatite atopique et de son traitement. Le patient n'est pas naïf, dans le sens où il est forcément imprégné de toutes ces

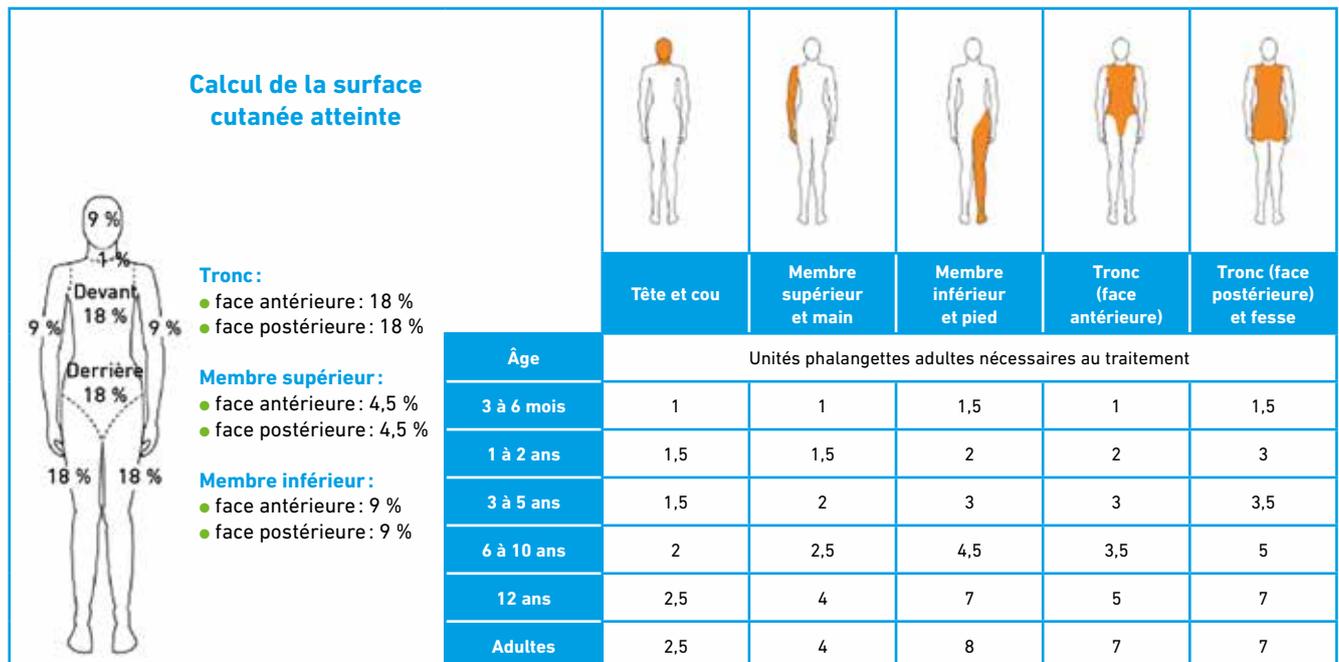


Fig. 4. D'après Livingston E. *Journal of Surgical Research*, 2009;91:106-110.

I Revues générales

idées qui le poussent à ne pas se traiter. Pouvoir en parler permet de créer un climat de confiance. Le patient se sentant compris, il peut alors déconstruire différents préjugés, en toute sécurité. Le chemin vers l'observance thérapeutique commence par cette étape.

BIBLIOGRAPHIE

1. Consoli SG. Réflexions sur la non-observance. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2012; 139: 528-532.
2. Histoire de la corticophobie par le Dr Daniel Wallach (YouTube).
3. GOLAY A, LAGGER G, GIORDAN A. Comment motiver le patient à changer? Maloine, 2010.
4. SABOUNCHI S, BOLLYKY J, NADEAU K. Review of Environmental Impact of the epigenetic regulation of atopic diseases. *Curr Aller Asthma Rep*, 2015; 15:33.
5. JUST J. Histoire naturelle de la dermatite atopique: expérience des cohortes néonatales. *Revue Française d'Allergologie*, 2012;52:168-174.
6. MARCINIAK J, REICH A, SZEPIETOWSKI JC. Quality of Life of Parents of Children with Atopic Dermatitis. *Acta Dermatovenereologica*, 2017;97:711-714.
7. BOURREL-BOUTTAZ M. Changer son regard sur l'eczéma. Éditions Ovidia, 2016.
8. Corticophobie dans la dermatite atopique: étude internationale de validation du score TOPICOP. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2016;143:S140-S141.

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

Information Taltz (ixékizumab): de nouvelles données cliniques

À l'occasion d'une conférence de presse, Lilly France a présenté de nouvelles données cliniques issues de l'étude IXORA-R concernant l'ixékizumab – un inhibiteur de l'interleukine IL17A – dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte.

IXORA-R est la première étude de comparaison directe (*head-to-head*) entre un inhibiteur de l'IL17A (ixékizumab) et un inhibiteur de l'IL23p19 (guselkumab) dans le psoriasis en plaques modéré à sévère utilisant comme critère de jugement principal la réponse PASI 100 à 12 semaines.

1 027 patients ont été randomisés pour recevoir l'ixékizumab (160 mg administrés en injection sous-cutanée à la semaine 0, suivis de 80 mg aux semaines 2, 4, 6, 8, 10 et 12, puis de 80 mg toutes les 4 semaines) ou le guselkumab (100 mg administrés en injection sous-cutanée à la semaine 0, à la semaine 4 et ensuite toutes les 8 semaines) sur une durée de 24 semaines.

L'objectif principal de l'étude IXORA-R était de démontrer la supériorité de l'ixékizumab par rapport au guselkumab sur l'atteinte de la réponse PASI 100 à la semaine 12.

L'analyse des résultats a permis de valider la supériorité de l'ixékizumab sur le critère principal de jugement : 41,3 % des patients traités par ixékizumab ont atteint un PASI 100 à 12 semaines contre 24,9 % des patients traités par guselkumab.

L'ixékizumab a également atteint tous les critères secondaires majeurs de l'étude à la semaine 12.

Il a ainsi démontré sa supériorité par rapport au guselkumab sur la proportion de patients ayant obtenu :

- un PASI 75 à la semaine 2 ;
- un PASI 90 aux semaines 4 et 8 ;
- un PASI 100 aux semaines 4 et 8 ;
- un sPGA (0) à la semaine 12 ;
- un PASI 50 à la semaine 1.

Concernant le profil de sécurité de l'ixékizumab, il a été cohérent, dans l'étude IXORA-R, au profil de tolérance connu du produit. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été relevé.

J. N.

D'après un communiqué de presse des laboratoires Lilly France.

Revue générale

Perturbateurs endocriniens : que retenir en pratique ?

RÉSUMÉ : Les perturbateurs endocriniens sont des composés naturels ou de synthèse présents dans l'environnement quotidien, capables d'interférer avec les systèmes de régulation hormonale et d'induire des effets délétères sur la santé des individus. Les anomalies du développement et de la reproduction ainsi que les cancers hormonodépendants sont les pathologies les plus connues. De nouvelles données suggèrent un rôle également dans l'apparition de troubles métaboliques, pathologies thyroïdiennes, maladies neuropsychiatriques ou neurodégénératives.

Un des challenges actuels consiste à limiter leur utilisation, en particulier dans des périodes critiques du développement (grossesse, enfants en bas âge), et à pouvoir fournir à nos patients des messages clairs et simples qu'ils peuvent mettre en pratique dans leur quotidien pour limiter les effets délétères possibles sur la santé humaine.



N. CHEVALIER^{1, 2}

¹ Université Nice Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Département d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la reproduction, Hôpital de l'Archet 2, NICE.

² Université Nice Côte d'Azur, Inserm U1065, C3M (Centre méditerranéen de Médecine moléculaire), Équipe 5 "Cellular Basis and Signaling of Tumor Metabolism", NICE.

La perturbation endocrinienne : de quoi parlons-nous exactement ?

Qu'on le veuille ou non, nous sommes exposés quotidiennement, de manière croissante et quasi ubiquitaire, à de nombreux produits chimiques, qu'ils soient considérés comme polluants ou non. Ce progrès "industriel", cette avancée vers la "modernité" s'accompagne néanmoins de possibles effets délétères. Depuis le début des années 1960, de nombreuses observations chez l'animal ont mis en évidence des connexions possibles entre une exposition à certains produits chimiques et la survenue d'anomalies, notamment du tractus génital, en particulier dans les régions les plus industrialisées [1, 2]. Les mêmes anomalies ont été décrites plus tard dans l'espèce humaine et le terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE; ou EDC pour *Endocrine Disrupting Chemicals*) a été défini à la conférence de Wingspread en juillet 1991 [1, 2].

La définition exacte du terme PEE n'est toujours pas consensuelle près de 30 ans plus tard mais on considère globalement qu'une substance a une activité de perturbateur endocrinien quand elle est capable d'interférer avec la synthèse, le stockage, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison ou l'action d'hormones endogènes naturellement produites par l'organisme et que cette interférence a pour conséquence un effet "adverse", c'est-à-dire un effet nocif pour la santé, que ce soit à l'échelle de l'individu et/ou de sa descendance, et ce *via* un mode d'action parfaitement déterminé [3].

La liste des composés à activité de PEE ne cesse de s'allonger au quotidien et, actuellement, il n'existe pas de test de *screening* pour déterminer, a priori pour une substance donnée, à la fois sa qualité de PEE et ses effets potentiels sur la santé humaine. Néanmoins, on distingue plusieurs grandes familles parmi lesquelles :

I Revues générales

- les solvants industriels et leurs déchets (chlorobiphényles ou PCB ; dioxines et composés dioxine-like) ;
- les plastiques (comme le bisphénol A) ;
- les plastifiants (comme les phtalates) ;
- les pesticides, insecticides et fongicides (comme le dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT] et ses métabolites comme le méthoxychlore) ;
- et d'autres molécules, notamment à usage pharmacologique (hormones synthétiques comme le diéthylstilbestrol, mycotoxine comme la zéaralénone).

À ces produits s'ajoutent toutes les substances naturelles retrouvées dans l'alimentation comme additifs de l'alimentation animale, qu'il s'agisse des phytoestrogènes, des isoflavonoïdes et des lignanes notamment contenus dans le soja, la luzerne... (comme la génistéine et le coumestrol). On compte également, parmi les sources potentielles de PEE, tous les contenants et emballages plastiques, les produits cosmétiques, les surfactants, les conservateurs mais également tous les produits destinés à améliorer et/ou protéger notre environnement quotidien comme les retardateurs de flamme ou les revêtements antitaches. Les sources d'exposition sont donc diverses et peuvent varier à la fois dans le temps et dans l'espace [3].

La plupart de ces molécules vont être métabolisées par le foie *via* des enzymes de détoxification, puis conjuguées par glucuroconjugaison ou sulfoconjugaison, permettant leur élimination rénale ou entérale. Cependant, les capacités de détoxification hépatique ne sont pas illimitées (en particulier chez l'enfant) et certains produits vont donc pouvoir s'accumuler notamment dans le tissu adipeux compte tenu du caractère le plus souvent lipophile de ces molécules, expliquant ainsi que les personnes puissent être exposées de manière prolongée à ces molécules alors même qu'elles ne sont plus en contact direct avec elles. À l'inverse, d'autres molécules sont métabolisées très rapidement (comme le bisphénol A) mais, compte tenu d'une présence ubiquitaire dans l'environnement, leur exposition

devient permanente et potentiellement dangereuse [3, 4].

La France a été le 1^{er} pays européen à émettre une restriction d'utilisation du bisphénol A (BPA) en raison de son caractère potentiellement perturbateur endocrinien, en premier lieu concernant un usage professionnel (tickets d'impression thermique). En effet, cette molécule avait été élaborée initialement à la fin du XIX^e siècle en tant qu'estrogène de synthèse. Néanmoins, son activité estrogénique restait extrêmement faible et le BPA avait été supplanté par le diéthylstilbestrol à la fin des années 1930 (dont on connaît l'histoire tragique).

Le BPA a été réutilisé par l'industrie plastique en raison d'une grande capacité à polymériser de manière stable. Il a été incorporé à de nombreux objets, d'où une exposition quasi ubiquitaire de la population. Même s'il s'agit d'un composé à faible activité estrogénique, il est notamment capable de se lier à des récepteurs aux estrogènes atypiques (formes tronquées du récepteur classique ER α , récepteur GPR30 couplé aux protéines G) et ainsi responsable d'effets néfastes pour la santé humaine, qu'il s'agisse d'effets sur le tractus génital masculin et féminin, de problèmes carcinologiques potentiels (glande mammaire) ou de déterminisme de troubles métaboliques (obésité, diabète de type 2) [4, 5].

Le dossier de restriction du BPA porté par notre pays (instruction européenne selon la réglementation REACH, SVHC [*Substance of Very High Concern*]) a permis une grande médiatisation sur le thème des perturbateurs endocriniens pour laquelle la communauté française, en particulier médicale, était finalement peu alarmée jusqu'alors.

À quelles pathologies peuvent être confrontés les cliniciens ?

Actuellement, le praticien, quel que soit son mode d'exercice, peut être confronté

à de nombreuses questions sur les PEE, en particulier chez les patientes en cours de grossesse (ou souhaitant débuter une grossesse) et chez les jeunes parents. Néanmoins, l'éventail des pathologies possiblement induites par les PEE est relativement vaste et ne se limite pas à la seule période de la grossesse ou de la jeune parentalité.

1. Anomalies du développement et de la reproduction

Il s'agit des anomalies pour lesquelles la littérature est la plus riche, dont l'histoire tragique du diéthylstilbestrol. Les observations les plus représentatives sont celles du syndrome de dysgénésie testiculaire associant une non-descente testiculaire (cryptorchidie), un hypospadias, une altération de la spermatogénèse et la survenue de cancer testiculaire à l'âge adulte liée principalement à une exposition fœtale *in utero* à des doses faibles de perturbateurs endocriniens à activité estrogénique ou antiandrogénique dans une fenêtre précise de développement du testicule fœtal [6-8].

Il a été décrit également chez les filles une surincidence des pubertés précoces et du syndrome des ovaires polykystiques, avec en particulier un rôle déterminant du BPA à faibles doses dans ce dernier cas [9].

2. Cancers hormonodépendants (sein, prostate, testicule)

Ces cancers ont la caractéristique d'être estrogénodépendants avec une très faible part de cause génétique. De nombreux arguments expérimentaux et épidémiologiques ont montré un risque accru de cancer du sein chez les filles dont les mères ont été traitées par diéthylstilbestrol pendant leur grossesse, et de la même manière chez les mères les plus exposées à certains PEE et en particulier des polluants organiques persistants (dioxine, DDT et métabolites, PCB) [10].

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)

I Revues générales

Dans le sexe masculin, il est possible d'induire chez le rongeur des lésions précancéreuses ou de véritables cancers de la prostate chez le rat adulte s'il a été exposé à l'âge fœtal ou périnatal à des estrogéno-mimétiques comme le BPA. Par ailleurs, il a été rapporté, aux Antilles, une relation stricte entre les taux sanguins de chlordécone [11], un pesticide organochloré utilisé dans les bananeraies et persistant dans les eaux des nappes phréatiques, et la survenue de cancer de la prostate et surtout son degré d'agressivité.

Pour le cancer du testicule, il a été montré dans plusieurs études des relations entre exposition maternelle à différents PEE estrogéno-mimétiques et la survenue d'un cancer testiculaire dans la descendance masculine suggérant donc, de nouveau, une hypothèse d'exposition fœtale précoce responsable d'une susceptibilité à développer un tel cancer après la puberté [12].

3. Pathologies métaboliques (syndrome métabolique, diabète, obésité)

Les prévalences respectives du diabète et de l'obésité ont augmenté de manière exponentielle depuis les 3 dernières décennies quel que soit le continent, y compris dans les pays en voie de développement. Bien que l'étiologie exacte de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2 reste méconnue, il est vraisemblable qu'il s'agisse d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux, en particulier la suralimentation et la sédentarité. Néanmoins, compte tenu de la rapidité d'évolution, il est licite de rechercher d'autres facteurs explicatifs.

David Barker avait montré au début des années 1980 que des conditions d'environnement délétère (stress, carences nutritionnelles) dans certaines périodes critiques du développement pouvaient s'exprimer dans un premier temps par une hypotrophie fœtale, puis être capables de programmer à distance, à

l'âge adulte, la survenue d'une obésité, d'un diabète de type 2 ou d'un syndrome métabolique [13]. Cela a pu être reproduit chez le rongeur exposé *in utero* ou dans la période périnatale à des PEE, en particulier des polluants organiques persistants. Cela a pu également être observé après exposition périnatale au diéthylstilbestrol et au BPA et des arguments épidémiologiques ont confirmé ce lien possible dans l'espèce humaine (en particulier pour la dioxine et le BPA) [5, 14, 15].

4. Maladies neuropsychiatriques et neurodégénératives

De nombreuses données suggèrent un rôle important des estrogènes et des xénoestrogènes dans la neurogénèse. Une exposition précoce à des PEE à activité estrogéno-mimétique pourrait donc avoir des conséquences néfastes sur le développement psychomoteur et être impliquée dans plusieurs pathologies, dont l'autisme, et, à un âge plus avancé, la démence [3, 16].

5. Maladies thyroïdiennes

Un certain nombre de PEE sont à l'origine de perturbations de la fonction thyroïdienne. La plupart d'entre eux vont moduler de manière modérée les taux circulants de T3 et de T4, sans répercussion sur les taux circulants de TSH. Néanmoins, si ces données semblent peu inquiétantes chez l'adulte, il apparaît important de les prendre en considération dans des périodes critiques, en particulier celle de la grossesse où l'on sait que les taux de T4 doivent être maintenus dans un intervalle extrêmement réduit pour permettre un développement neurologique fœtal optimal.

Des données chez le rongeur ont par ailleurs montré une surincidence des pathologies nodulaires mais, à ce jour, il n'y a pas d'arguments formels pour une transposabilité de ces observations à l'espèce humaine [17, 18].

En pratique, quel(s) message(s) délivrer aux patients ?

Devant cette liste non exhaustive des pathologies possiblement induites par les PEE, les questions posées par les patients aux praticiens ne peuvent donc qu'être très (trop ?) nombreuses.

Les principales vont bien entendu concerner initialement la réglementation. Il faut savoir qu'à ce jour, il existe une réglementation de toutes les substances chimiques produites, que ce soit au niveau national ou au niveau européen, avec des taux d'exposition à ne pas dépasser, calculés sur la dose d'exposition la plus faible ne déterminant aucun effet chez l'animal, diminuée d'un facteur de sécurité inter-espèces et d'un facteur de sécurité complémentaire assurant globalement une dose d'exposition 100 fois inférieure à celle utilisée dans les études animales. Normalement, à ces doses, il ne devrait pas y avoir d'effets néfastes des PEE sur la population.

Néanmoins, des données récentes de la littérature rapportent justement des effets à faibles doses (courbes de toxicité dites non monotones), totalement différents de ceux qui auraient pu être observés à de plus fortes doses [19]. Il est probable que les textes réglementaires évoluent dans les années à venir pour prendre en compte ces possibles effets, comme ceux liés à l'effet cocktail (l'effet d'un PEE pris au hasard n'étant pas forcément le même que lorsqu'il est utilisé en mélange, ce qui est le cas de figure le plus courant) [20].

En pratique, il est probablement illusoire d'espérer éliminer tous les PEE de notre environnement, d'autant qu'un certain nombre d'entre eux ont probablement un apport "bénéfique" à d'autres niveaux. Néanmoins, il paraît très important de limiter l'exposition, en particulier dans des périodes à risque que sont la grossesse (en raison du passage placentaire et de la programmation fœtale) et le très

POINTS FORTS

- Les perturbateurs endocriniens environnementaux (PEE) sont des molécules naturelles ou chimiques capables d'interférer avec tous les composants du système endocrinien, par des mécanismes multiples et avec des conséquences encore mal connues pour certaines molécules et certains systèmes.
- Les PEE regroupent de nombreuses substances, parmi lesquelles le bisphénol A, les phtalates et certaines molécules au contraire très lipophiles pouvant être accumulées dans le tissu adipeux (polluants organiques persistants comme les insecticides organochlorés ou les dioxines).
- Chez l'homme, des observations similaires à celles réalisées dans le monde animal sont en faveur d'un lien entre exposition à certains polluants et survenue, d'une part, de pathologies gonadiques et de la reproduction (hypospadias, cryptorchidie, hypofertilité, cancers hormonodépendants) et, d'autre part, un risque accru de troubles métaboliques, de pathologies thyroïdiennes et neurodégénératives.
- S'il est probablement illusoire d'éliminer tous les PEE de notre environnement, il paraît très important de limiter l'exposition dans des périodes à risque (grossesse et petite enfance avant l'âge de 3 ans), où les mécanismes de détoxification hépatique ne sont pas totalement matures (période également appelée des 1 000 premiers jours de vie).

jeune âge (avant 3 ans), où les mécanismes de détoxification hépatique ne sont pas totalement matures (période également appelée des 1 000 premiers jours de vie).

Parmi les mesures pouvant permettre de limiter simplement l'exposition aux PEE, on pourra retenir facilement :

- l'éviction du tabac, de par son caractère toxique bien connu mais également car il contient entre autres des benzopyrènes et des métaux lourds comme le cadmium ;
- éviter les boîtes de conserve et contenants recouverts de plastique renfermant du BPA ou un de ses substituts ;
- éviter de chauffer les éléments en plastique pour empêcher le relargage de molécules libres directement dans les aliments ;
- avoir une alimentation équilibrée, et si possible issue de l'agriculture biologique puisqu'il a été montré que les taux d'expo-

sition étaient plus faibles dans les populations consommant ce type de produits ;

- retirer la peau des fruits ou tout au moins les laver correctement/suffisamment ;
- éviter la surconsommation de produits cosmétiques (shampoings, déodorants, crèmes de beauté, lingettes cosmétiques...);
- éviter d'utiliser des pesticides et des insecticides ;
- éviter de repeindre la chambre du futur bébé pendant la grossesse ;
- vérifier l'état des meubles pour enfants, et en particulier qu'il n'y a pas d'écailles de peinture ;
- éviter les contacts avec les zones les plus fortement exposées aux PEE, notamment les zones agricoles et viticoles.

Ces messages, finalement très simples et généralistes, devront bien entendu être délivrés aux patients dans un climat

d'apaisement et de réassurance que se doit d'avoir tout professionnel de santé. Le patient pourra être orienté vers des sites d'informations spécialisées, dont certains émanent d'autorités de tutelle et donc fiables dans l'information délivrée, et/ou vers des applications qui peuvent néanmoins poser le problème de la qualité d'expertise de certains produits et/ou vers des consultations dédiées de santé environnementale, qui tendent à se constituer dans des régions impliquées de manière ancienne dans la prévention des effets des PEE sur la santé humaine.

Conclusion

Bien que la participation des PEE dans la physiopathologie de nombreuses affections chroniques ne soit pas formellement démontrée, il existe des présomptions sérieuses, en particulier dans des périodes à risque, notamment celle des 1 000 premiers jours de vie (grossesse et petite enfance), ainsi que chez des patients présentant une susceptibilité génétique.

Des études longitudinales de cohortes prospectives sont bien entendu nécessaires pour confirmer une telle responsabilité : elles sont actuellement en cours de recrutement aux niveaux européen et international. La caractérisation de biomarqueurs d'exposition serait bien sûr une aide précieuse pour quantifier à la fois la durée et l'intensité de l'exposition, mais également pour reconnaître les empreintes moléculaires induites par l'exposition aux PEE et donc discerner précocement les risques auxquels ils ont exposé l'individu, aussi bien à court qu'à long terme.

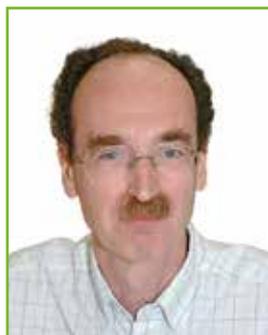
En attendant ces outils, il paraît important d'informer correctement les patients, tout en ayant un dialogue de réassurance et en les orientant vers des sites spécialisés notamment ceux de l'Anses et du ministère de la Transition écologique et solidaire (et pour les patients anglophones, les sites du registre REACH et de l'ECHA [European Chemicals Agency]).

I Revues générales

Androcur en dermatologie : quels risques ?

RÉSUMÉ : L'acétate de cyprotérone (Androcur) est un progestatif à forte activité antiandrogène. Ses indications AMM sont les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. Chez l'homme, c'est un traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate. Il est également indiqué pour réduire les pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique.

Ses effets secondaires classiques sont bien connus, notamment le risque thromboembolique. Récemment, l'attention a été attirée sur le risque de méningiome sous cette molécule. Des recommandations ont été adressées aux prescripteurs par l'ANSM pour limiter les risques dans les indications de l'AMM. La prescription hors AMM est par contre à proscrire.



B. GUILLOT
Département de Dermatologie,
CHU de Montpellier.

L' Androcur (et ses génériques) est un progestatif, l'acétate de cyprotérone, qui a une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis de nombreuses années dans plusieurs indications.

Chez la femme, il est indiqué dans les hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale. C'est un traitement de première intention. Il est prescrit initialement à la dose de 50 mg/j du 1^{er} au 20^e jour du cycle associé à de l'éthinylestradiol. La dose d'entretien habituellement proposée est de 25 à 50 mg/j les 20 premiers jours du cycle, toujours associée à l'éthinylestradiol.

Chez l'homme, l'acétate de cyprotérone est un traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate (200 à 300 mg/j). Il est également indiqué à la dose de 100 mg/j pour réduire les pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psycho-

thérapeutique. Il est également prescrit hors AMM, notamment en dermatologie dans le traitement de l'acné et des alopecies androgénétiques ou alopecies féminines diffuses.

L'attention des prescripteurs a été attirée il y a déjà quelques années sur le risque de développement de méningiome sous acétate de cyprotérone et une étude de type exposé/non exposé toute récente vient de confirmer ce risque de manière claire. À cette occasion, il est apparu intéressant de faire le point sur les effets secondaires de cette molécule et de discuter du rapport bénéfice/risque dans son indication AMM chez la femme mais aussi lors de son usage hors AMM.

Les risques "classiques" de l'acétate de cyprotérone

L'acétate de cyprotérone, de par son activité progestative et antiandrogène, est responsable de nombreux effets secondaires plus ou moins acceptables pour les patientes. Ces troubles peuvent

I Revues générales

apparaître précocement et ne sont pas liés à la dose ni à la durée du traitement. Il peut s'agir de troubles gynécologiques comme des modifications des règles (règles irrégulières, *spotting*), d'une sensation de tension mammaire, de modifications de la libido mais aussi de troubles systémiques tels que des céphalées, des variations de poids ou des troubles de l'humeur (syndrome dépressif, agitation).

Lors d'une utilisation prolongée et à forte dose, notamment lors du traitement du cancer de la prostate, l'acétate de cyprotérone peut induire des effets systémiques sérieux. Ainsi, une ostéopénie induite, liée à l'activité antiandrogénique, peut-elle s'observer lors des traitements de longue durée et à forte dose. Il en est de même de la toxicité hépatique. Il peut s'agir d'hépatites toxiques [1], plus rarement de tumeurs hépatiques bénignes, voire exceptionnellement de tumeurs hépatiques malignes [2].

■ Les risques thromboemboliques

Ils ont été étudiés essentiellement dans le cadre de l'utilisation de l'acétate de cyprotérone à faible dose (2 mg) en association à l'éthinylestradiol 25 µg. Une étude danoise publiée en 2012 [3] portant sur une cohorte de femmes suivies de 2001 à 2009 a montré que les femmes sous association éthinylestradiol 25 µg et acétate de cyprotérone 2 mg (Diane 35) avaient un risque d'événement thromboembolique veineux (ETV) multiplié par 4 par rapport aux femmes ne prenant aucun contraceptif oral. Le risque d'ETV est de 3,7 dans le groupe témoin alors qu'il est de 9 dans le groupe recevant de l'acétate de cyprotérone. Le risque relatif ajusté est de 4,10 (IC 95 % : 3,37-4,99).

Les données de pharmacovigilance françaises sur la période 1985 à 2015 font état de 347 cas d'ETV liés à la prise de Diane 35. Il s'agissait de 175 cas d'embolie pulmonaire, de 146 cas de thrombose veineuse profonde (pouvant toucher

les territoires cérébral, rétinien, cave, mésentérique, iliaque ou poplitée), 17 cas de thromboses veineuses superficielles et 9 cas de thromboses artérielles ou mixtes [4].

■ Les risques de méningiome

Les méningiomes sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales de l'adulte. L'incidence générale est de l'ordre de 8/100 000 personnes/années. Cependant, l'incidence augmente avec l'âge. Ils concernent préférentiellement les femmes avec un sex-ratio de 2/1. Les facteurs de risque les plus connus sont les radiations ionisantes et les facteurs hormonaux dont les hormones sexuelles féminines exogènes, en particulier les progestatifs.

La première description de méningiomes sous acétate de cyprotérone a été publiée en 2007 à propos d'une patiente transsexuelle traitée par éthinylestradiol et acétate de cyprotérone à forte dose [5]. Depuis, plusieurs petites séries de cas sont venues confirmer cette information et ont notamment attiré l'attention sur la régression possible du méningiome après arrêt de l'acétate de cyprotérone [6].

Des études épidémiologiques sont venues préciser l'importance de cette association et ses principales caractéristiques :

>>> Une étude de cohorte rétrospective espagnole [7] comparant l'incidence des méningiomes chez les patientes utilisant de fortes doses d'acétate de cyprotérone *versus* celles qui n'en utilisent pas montre une augmentation du risque de 11,4 (IC 95 % : 4,3-30,8) chez les utilisatrices de fortes doses d'acétate de cyprotérone.

>>> Une seconde étude de cohorte rétrospective financée par le laboratoire qui commercialise la molécule a été réalisée en 2012 en Grande-Bretagne [8]. Selon cette étude, il n'y aurait pas de

surrisque de méningiome sous acétate de cyprotérone chez les femmes mais seulement chez les hommes traités brièvement par forte dose pour cancer de la prostate. Cette étude présente plusieurs biais, notamment dans la sélection des groupes et des patients exposés ainsi que dans le mode de financement de l'étude.

>>> Une étude récente a été menée par l'Assurance Maladie en France à partir des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) et du SNIIRAM (Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie) [9]. Il s'agissait d'une étude de cohorte de type exposé/non exposé qui s'est déroulée du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2014. Au total, 411 163 patientes ont reçu au moins une dose d'acétate de cyprotérone pendant la période. Après ajustement sur les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude, l'analyse a porté sur 139 222 femmes ayant reçu plus de 3 000 mg d'acétate de cyprotérone en 6 mois comparées à 114 555 qui avaient reçu moins de 3 000 mg en 6 mois. Après ajustement sur l'âge, le risque relatif de méningiome dans la population recevant plus de 3 000 mg d'acétate de cyprotérone est de 6,8 (IC 95 % : 4,1-11,3). Chez les patientes ayant reçu plus de 60 000 mg d'acétate de cyprotérone, le risque relatif est de 22 (IC 95 % : 11,0-43,9). Cette étude portant sur un nombre très important de personnes/années (290 000 P/A) démontre de façon très claire le lien entre prise d'acétate de cyprotérone et méningiome. Le risque est d'autant plus important que la dose totale d'acétate de cyprotérone reçue par les patientes est élevée.

Ces études ont permis de mieux caractériser les méningiomes sous acétate de cyprotérone. Il peut s'agir de l'aggravation d'un méningiome connu ou, plus fréquemment, de l'apparition *de novo*. Il s'agit alors souvent de formes multiples, touchant la base du crâne. La régression après l'arrêt du traitement n'est pas exceptionnelle.



Celgene a le plaisir de vous inviter
à voir ou revoir la **retransmission**
EN DIFFÉRÉ 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

<https://sympocelgene.jird.info>



I Revues générales

■ Quelles alternatives ?

Si l'utilisation de l'acétate de cyprotérone dans ses indications AMM garde un rapport bénéfice/risque favorable, il n'en est pas de même dans les indications hors AMM, notamment dermatologiques, et en particulier dans l'acné et l'alopecie androgénétique ou alopecie féminine diffuse. L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé), dans une lettre d'information datant d'octobre 2018, rappelle que "*les indications hors AMM telles que l'acné, la séborrhée et l'hirsutisme modéré sont à proscrire*" [10].

Le Centre de Preuves en Dermatologie [11] a fait une revue systématique de la littérature sur la place de l'Androcur dans l'alopecie féminine diffuse qui montre que les deux études randomisées réalisées n'ont pas permis de montrer de supériorité de l'Androcur par rapport au placebo en première intention et qu'il n'y a aucune donnée en seconde ligne. Il conclut que les données disponibles ne plaident pas en faveur de l'utilisation d'Androcur en première ou seconde ligne dans l'alopecie féminine diffuse.

Dans ces conditions, il est légitime de rechercher des alternatives thérapeutiques dans ces situations cliniques à fort retentissement psycho-social.

Concernant l'acné, la spironolactone est largement utilisée, notamment aux États-Unis. Il existe peu d'études de fort niveau de preuve de son efficacité. Dans une étude rétrospective récente, l'équipe de Nantes [12] a publié de bons résultats dans l'acné résistante de la femme de plus de 20 ans. Dans cette étude, 70 patientes prenaient une dose quotidienne inférieure à 150 mg de spironolactone. À 6 mois, 71 % des femmes obtenaient une rémission de leur acné.

Une revue Cochrane datant de 2009 [13] rapporte les résultats de 2 études comparant 100 mg/j de spironolactone *versus* placebo prescrit dans l'acné ou l'hirsu-

tisme. Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet dans l'acné.

Une revue systématique plus récente portant sur le traitement de l'acné par spironolactone [14] donne les résultats de 10 essais contrôlés et 21 séries de cas. Les études ont un risque élevé de biais. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas d'études de bonne qualité mais :

– qu'il existe des preuves d'une supériorité de la spironolactone à dose supérieure ou égale à 200 m/j *versus* placebo dans le contrôle des lésions inflammatoires ;

– qu'il n'existe pas de preuve d'une supériorité de la spironolactone à dose inférieure à 200 mg/j par rapport au placebo.

Dans l'alopecie féminine diffuse, la revue Cochrane [13] conclut que les études retenues sont en faveur d'une diminution de la pilosité sous spironolactone à 100 mg/j.

Dans les hyperpilosités non majeures qui ne rentrent pas dans l'indication de l'AMM, l'alternative la plus couramment utilisée reste l'usage du laser, notamment Nd:YAG ou laser diode. Cette approche thérapeutique recommandée par des *guidelines* européennes [15] est malheureu-

POINTS FORTS

- Androcur ne doit plus être utilisé en dehors de l'AMM en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable, notamment au cours de l'acné ou de l'alopecie féminine diffuse.
- Le risque de méningiome sous Androcur est multiplié par 7 chez les patientes traitées plus de 6 mois à la dose de 50 mg/j sur un cycle et par 20 au-delà de 5 ans.
- La prescription d'Androcur dans le cadre de l'AMM doit être précédée de la réalisation d'une IRM à la recherche d'un méningiome.
- Les alternatives à l'Androcur dans les indications hors AMM ont actuellement un niveau de preuve faible : il s'agit notamment de la spironolactone dont la dose optimale n'est pas déterminée actuellement afin d'obtenir le meilleur rapport efficacité/tolérance.

sément freinée par l'absence de prise en charge financière des patients pour cette pathologie qui, même si elle n'est pas majeure ou associée à une endocrinopathie, n'en reste pas moins affichante.

L'utilisation d'éflornithine utilisée seule en applications locales peut apporter un résultat modeste [16]. Dans un essai randomisé, ce produit semble pouvoir consolider le résultat obtenu par photo-épilation [17].

■ En pratique

Les recommandations de l'ANSM doivent être suivies avec attention compte tenu de la gravité des effets secondaires potentiels de l'acétate de cyprotérone à forte dose, notamment le risque de méningiome. Il convient donc de ne plus prescrire l'Androcur dans les indications hors AMM, notamment l'acné ou l'alopecie féminine diffuse, d'autant que la preuve d'efficacité n'est pas apportée. Le rapport bénéfice/risque devient donc clairement défavorable. Ces recommandations ne concernent pas le traitement de l'acné par très faibles doses d'acétate de cyprotérone telles qu'utilisées dans Diane 35.

Dans les indications de l'AMM, la prescription d'Androcur reste légitime sous réserve du respect des RCP du produit revues en 2011, notamment la pratique d'une IRM avant toute mise en route d'un traitement par Androcur et la contre-indication formelle de ce traitement chez les patientes présentant un méningiome. Les précautions rappelées par l'ANSM dans sa lettre aux professionnels de santé [10] doivent être respectées, à savoir :

- la prescription (indication et posologie) doit être réévaluée annuellement en tenant compte du rapport bénéfice/risque individuel et de l'évolution des symptômes;
- la posologie minimale efficace permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée;
- les utilisations prolongées et à forte dose sont à proscrire (effet dose cumulé avec risque multiplié par 7 pour l'ensemble des patientes traitées pour une durée de plus de 6 mois et par 20 au-delà de 5 ans de traitement à la dose de 50 mg/j sur un cycle).

La réalisation d'une IRM préthérapeutique est indispensable. Cet examen sera renouvelé à 5 ans puis tous les 2 ans si l'IRM à 5 ans est normale.

En cas de découverte d'un méningiome, le traitement doit être arrêté définitivement et un avis chirurgical demandé. Devant la régression possible après arrêt de l'Androcur, une attitude conservatrice et une surveillance peuvent parfois être proposées.

Devant le faible niveau de preuve des alternatives, il semble urgent de promouvoir des essais thérapeutiques de bonne qualité pour pouvoir proposer aux malades des traitements au rapport bénéfice/risque favorable.

BIBLIOGRAPHIE

1. BESSONE F, LUCENA MI, ROMA MG *et al.* Cyproterone acetate induces a wide spectrum of acute liver damage including corticosteroïde-responsive hepatitis: report of 22 cases. *Liver Int*, 2016;36:302-310.
2. THOLE Z, MANSO G, SALGUEIRO E *et al.* Hepatotoxicity induced by antiandrogens: a review of the literature. *Urol Int*, 2004;73:289-295.
3. LIDEGAARD Ø, NIELSEN LH, SKOVLUND CW *et al.* Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*, 2011;343:d6423.
4. <http://www.anism.sante.fr/Dossiers/Diane-35-et-ses-generiques/Elements-de-contexte/Documents-visant-a-minimiser-le-risque-thrombolique>
5. GAZZERI R, GALARZA M, GAZZERI G. Growth of a meningioma in a transsexual patient after estrogen-progestin therapy. *N Engl J Med*, 2007;357:2411-2412.
6. CEBULA H, PHAM TQ, BOYER P *et al.* Regression of meningiomas after discontinuation of cyproterone acetate in a transsexual patient. *Acta Neurochir*, 2010;152:1955-1956.
7. GIL M, OLIVA B, TIMONER J *et al.* Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based study. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;72:965-968.
8. CEA-SORIANO L, BLENK T, WALLANDER MA *et al.* Hormonal therapies and meningioma: is there a link? *Cancer Epidemiol*, 2012;36:198-205.
9. WEILL A, CADIER B, MEZZAROBBA M *et al.* Acétate de cyprotérone et méningiome. 35^e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie – Nancy, le 13 septembre 2018.
10. <http://anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Acetate-de-cyproterone-Androcur-et-generique>
11. PHAM AD, GUILLOT B, BEYLOT-BARRY M *et al.* Place de l'Androcur dans le traitement de l'alopecie diffuse feminine. *Ann Dermatol Venerol*, 2019;146:311-312.
12. ISVY-JOUBERT A, NGUYEN JM, GAULTIER A *et al.* Adult female acne treated with spironolactone: a retrospective data review of 70 cases. *Eur J Dermatol*, 2017;27:393-398.
13. BROWN J, FARQUHAR C, LEE O *et al.* Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;15:CD000194.
14. LAYTON AM, EADY EA, WHITEHOUSE H *et al.* Oral spironolactone for acne vulgaris in adult female: a hybrid systematic review. *Am J Clin Pathol*, 2017;18:169-191.
15. MARTIN KA, ANDERSON RR, CHANG RJ *et al.* Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women : an endocrine society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103:1233-1257.
16. BALFOUR JA, MCCLELLAN K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol*, 2001;2:197-201.
17. VISSING AC, TAUDORF EH, HAAK CS *et al.* Adjuvant eflornithine to maintain IPL-induced hair reduction in women with facial hirsutism: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:314-319.

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

I Revues générales

Demande d'effacement de cicatrices : faut-il toujours y répondre ?

RÉSUMÉ : La demande d'effacement des cicatrices est un motif relativement fréquent de consultation en dermatologie. Ces traces cutanées sont d'origines diverses et renvoient à l'histoire du patient. La demande d'effacement est parfois facilement comprise par le praticien du fait, par exemple, du caractère affichant de la cicatrice. Il arrive aussi que cette demande soit plus complexe, renvoyant à l'histoire de la cicatrice dont le vécu peut avoir été douloureux et l'être encore. La demande d'effacement de cicatrice requiert dans tous les cas que le praticien lui apporte une écoute attentive, prenant en compte la souffrance du patient, ainsi qu'une réponse dermatologique globale, adaptée au vécu et à l'histoire du patient.



**M. SCHOLLHAMMER^{1,2}, H. CARTIER³,
C. RAIMBAULT-GÉRARD⁴, M. CHASTAING^{2,5}**

¹ Cabinet de Dermatologie, BREST.

² Service de dermatologie, CHRU, Hôpital Morvan, BREST

³ Cabinet de Dermatologie, ARRAS.

⁴ Cabinet de Dermatologie, METZ.

⁵ Cabinet de Psychiatrie, BREST.

Savoir reconnaître la souffrance initiale

L'accroissement des demandes de soins pour les cicatrices est un fait bien réel dont témoigne le développement par l'industrie de produits destinés à améliorer l'état des cicatrices : produits cosmétiques, dispositifs médicaux, techniques de massage mécanique... Parallèlement, les dermatologues bénéficient aussi de progrès technologiques et toutes ces techniques font l'objet d'une médiatisation. L'offre crée la demande, suscite des espoirs et des attentes chez les patients. Ceux-ci se sont souvent renseignés sur les différentes techniques par divers canaux d'information : médecin, médias, blogs d'utilisateurs... Ces patients s'adressent ainsi volontiers à des médecins référencés pour une pratique spécifique avec une demande bien précise.

Le dermatologue, comme il le ferait pour toute autre dermatose, prendra en compte les caractéristiques de la cicatrice et de la peau du patient et se questionnera sur ses possibilités thérapeutiques. Il demandera au patient de préciser sa

demande de réparation tout en gardant à l'esprit qu'il ne s'agit pas d'un défaut cutané comme un autre. En effet, une cicatrice est la résultante d'une agression cutanée antérieure de causes variées et renvoie forcément le patient au traumatisme qui a généré la cicatrice. Lorsque le dermatologue reçoit un patient pour une demande de correction de cicatrices, il doit avoir en tête le vécu de la genèse de cette cicatrice, qu'il s'agisse de cicatrices post-chirurgicales, post-traumatiques, auto-provoquées (excoriations, scarifications, automutilations) ou survenant dans les suites de dermatoses telles que l'acné (souvent associée au contexte de l'adolescence et de la puberté).

Dans un premier temps, le dermatologue prend en compte le type de cicatrices (anciennes ou récentes, inflammatoires ou chéloïdiennes, post-traumatiques ou spontanées), leur localisation, leur degré d'ancienneté et la couleur de la peau du patient.

Parfois, il ne dispose pas de traitement efficace pour le type de cicatrices (par exemple, les cicatrices blanches atro-



Fig. 1 : Cicatrices de scarification.

phiques comme on peut en voir après des scarifications au niveau des avant-bras) (fig. 1). Il arrive aussi que le type de peau du patient complique le choix de la thérapeutique (comme c'est le cas de la peau noire) et le dermatologue se voit alors contraint d'expliquer au patient que sa demande vis-à-vis d'une technique de laser, par exemple, ne pourra être satisfaite. Le dermatologue est contraint de renoncer à une réponse technique mais il est souhaitable qu'il reste si possible thérapeutique en n'abandonnant pas le patient avec sa cicatrice et sa souffrance. Un simple refus peut être très mal vécu par le patient et ne peut être considéré comme une réponse suffisante. Le camouflage médical, les massages manuels ou mécaniques, la compression peuvent trouver leur place dans ces circonstances. Renoncer à une réponse technique ne dispense pas le médecin de délivrer un message thérapeutique en s'intéressant au vécu du patient et en lui proposant une aide psychologique s'il le juge utile.

S'assurer de la pertinence de l'acte

Parfois, le dermatologue dispose d'une ou de plusieurs techniques pour amé-

liorer son patient. Différents moyens interventionnels et de prise en charge technique des cicatrices peuvent être utilisés, seuls ou en association pour un effet synergique. Les injections de corticoïdes, de produits de comblement, de toxine botulique et les peelings sont faciles à mettre en place par tous les dermatologues. D'autres techniques nécessitent l'accès à un plateau technique : les dispositifs électromagnétiques à visée vasculaire (KTP, IPL, colorant pulsé), pigmentaires, thermiques ablatifs (CO₂ et Erbium) et thermiques non ablatifs (Fraxel et autres).

Le dermatologue peut être naturellement tenté de conseiller au patient les techniques qu'il est en mesure de lui procurer et négliger de lui parler d'autres techniques, soit parce qu'il n'en n'a pas la pratique ou l'expérience, soit parce qu'il n'y a pas accès, soit parce qu'il ignore leur existence. Dans ce cas, le patient gagnera à être réorienté de façon à ce que les indications soient bien posées et les soins réalisés par un opérateur entraîné. Dans le même ordre d'idées, accepter pour le dermatologue d'effectuer une technique qu'il maîtrise sans être convaincu de son indication parce que le patient insiste et qu'il est venu pour cela n'est pas satisfaisant. Si on accepte de dispenser un traitement, c'est parce qu'on pense qu'on va bien le gérer, sinon il est préférable de le refuser et de justifier ce refus.

Dans tous les cas, il convient d'estimer la pertinence de l'acte et la compréhension du patient. Il est important, en particulier, de s'assurer que le patient a bien compris que les techniques d'effacement des cicatrices peuvent être invasives, avec des séances répétées, relativement douloureuses, et des suites affichantes. Il en va de même pour le coût de certaines techniques qui peuvent être onéreuses. Une réponse adaptée est une réponse qui tient compte des contraintes familiales, sociales, professionnelles et budgétaires du patient.

La gestion du temps est importante aussi : il faut trouver le bon moment avec le patient pour commencer les soins réparateurs, le bon rythme de ces soins et le bon moment pour y mettre un terme. Choisir un traitement en plusieurs sessions peut permettre de réaliser un soutien psychologique, une prise en compte et un accompagnement de la souffrance ressentie par le patient.

Les techniques choisies pour soigner les cicatrices peuvent aussi être plus ou moins agressives et/ou plus ou moins vécues comme agressives. Or, une cicatrice est déjà la résultante d'une agression cutanée quelle qu'en soit la cause. Cela justifie quelques précautions pour la mise en place des soins. Tout d'abord, le toucher d'une cicatrice dès le moment de l'examen nécessite de s'assurer que le patient est en confiance. *A fortiori*, une simple technique de massage manuel ou de palper-rouler n'est pas toujours bien vécue du fait de la sensation douloureuse. Pour d'autres techniques, certains facteurs peuvent également entrer en ligne de compte : le bruit, la douleur, l'ambiance de la salle (de type bloc chirurgical ou une salle plus accueillante)...

Entendre la véritable demande

La demande de réparation des cicatrices est légitime, mais la prise en charge des patients peut être complexe. L'impact visuel et psychologique d'une cicatrice est bien évidemment vécu différemment selon les patients. Une étude rapporte, lors d'un suivi à 2 ans, après une intervention chirurgicale menée sur 97 patients, que 60 % des patients étaient mécontents de l'aspect de leur cicatrice, que 87 % seraient intéressés par des techniques capables de prévenir ou d'améliorer la cicatrice, que 92 % souhaiteraient avoir une cicatrice moins visible et que 71 % des patients estimaient que leurs praticiens se désintéressaient de leur problème de cicatrice [1].

I Revues générales

Dans notre pratique, les demandes d'effacement de cicatrices post-chirurgicales sont plus fréquentes pour la chirurgie plastique que pour une chirurgie curative (chirurgie oncologique, chirurgie orthopédique...). Dans certains cas, la demande apparaît assez adaptée à l'objectif premier – esthétique – de la chirurgie (atténuation de cicatrices de plastie mammaire) et, dans d'autres cas, la demande est impérieuse et absolue : il s'agit alors de faire disparaître toute trace du recours à la chirurgie plastique (dans le cas, par exemple, de patients qui veulent faire disparaître les traces des implants capillaires). La honte d'avoir eu recours à ce type de traitement à visée esthétique apparaît comme le moteur essentiel de ces demandes. Elle peut traduire ce qu'ils ressentent comme une faiblesse psychique de n'avoir pu assumer leurs particularités physiques. Dans d'autres cas, le patient est insatisfait de la chirurgie plastique initiale qui ne s'est pas déroulée dans les conditions optimales (information insuffisante, aléa thérapeutique...) Parfois, le patient a honte de n'avoir pas été assez vigilant. Il prend sur lui la culpabilité du praticien.

Il arrive aussi que les attentes soient particulièrement fortes car le "mal-être" du patient est important. Il convient d'être attentif à cette souffrance liée à ces traces cutanées d'origines diverses pour limiter le risque de l'aggraver. Différents facteurs peuvent réactiver la souffrance initiale. Le patient peut ressentir une immense déception à la mesure des fortes attentes placées dans le traitement si le praticien n'a pas mesuré la nécessité de relativiser l'amélioration à attendre du traitement. Le patient peut aussi avoir le sentiment de subir un préjudice (lié aux suites difficiles du traitement ou à l'effort financier qu'impliquent les soins). Un geste thérapeutique, même vivement souhaité par le patient et réalisé par un praticien soigneusement choisi par lui, peut générer un nouveau vécu traumatique. La répétition de ce sentiment est alors extrêmement douloureuse, voire délétère, et devient ainsi traumatique.

POINTS FORTS

- La souffrance des patients qui consultent pour un effacement de cicatrices renvoie souvent à une souffrance initiale liée à la survenue et à la provenance de la cicatrice.
- La demande de réparation du patient renvoie bien souvent à ce double vécu.
- Toute demande d'effacement de cicatrices justifie une écoute empathique et attentive de la part du praticien.
- La souffrance du patient doit être reconnue.
- Une réponse doit être apportée et doit être la plus adaptée possible à la situation dermatologique et à la demande véritable du patient.

Il en va ainsi également de certaines demandes vis-à-vis des cicatrices infligées soit par un tiers, soit auto-infligées : – dans les lésions infligées, le patient a été victime (agression, traumatisme accidentel) ou s'est senti victime (aléa d'un traitement chirurgical) ; – dans les lésions auto-infligées, on peut penser que même si le patient les a lui-même provoquées, il était en quelque sorte victime de lui-même du fait du caractère irrépressible, parfois compulsif de ses conduites.

Le risque d'aggravation de la souffrance par une prise en charge inadaptée est d'autant plus élevé qu'il concerne des patients particulièrement vulnérables en raison du vécu douloureux, voire traumatique, de leur cicatrice initiale. Le médecin doit être conscient de la nécessité d'être prudent dans la pose des indications. En effet, le rôle naturel du médecin est de répondre à la demande des patients pour tenter de soulager leur souffrance. C'est la notion de fonction apostolique du médecin développée par Michaël Balint : "[...] *comme si chaque médecin possédait la connaissance révélée de ce que les patients sont en droit ou non d'espérer*" [2].

Ces patients vulnérables adressent au praticien des demandes pressantes,

voire impérieuses, qui risquent de lui faire perdre le recul nécessaire dans la pose des indications. Dans ces situations de forte pression de la part des patients, celui-ci peut alors être instrumentalisé, se montrer trop interventionniste, avec le risque d'une aggravation des lésions cutanées qui serait très douloureuse et accentuerait la détresse psychique des patients (**fig. 2**). S'il est naturel pour tout médecin de répondre à la demande des patients pour tenter de soulager leur



Fig. 2 : Cicatrices de laser sur cicatrices de scarification.

La mobilité et la qualité ne font plus que « *one* ». Le nouveau Dermatoscope HEINE DELTA*one*.



30
YEARS
1st DERMATOSCOPE

Le corps médical sera très vite séduit par cette merveille de dermatoscopie mobile. L'image extrêmement nette est obtenue avec le nouveau système optique achromatique HEINE. À cela s'ajoute la fidélité des couleurs phénoménale de nos LED^{HQ}. Et la polarisation, afin de travailler sans être gêné par les reflets ni être ébloui. Le nouveau DELTA*one* est toujours à portée de main dans les poches des blouses. www.heine.com



I Revues générales

souffrance, il conviendra particulièrement pour ces demandes de réparation de cicatrices de bien penser sa réponse thérapeutique.

Quelquefois, la réponse technologique est adaptée, le résultat clinique est objectivement correct mais la demande du patient n'est pas satisfaite : on peut penser que sa véritable demande n'a pas été entendue. En effet, derrière la demande manifeste des patients, il peut exister une demande latente d'un autre ordre qui pourrait être perçue par une écoute et une analyse plus approfondies. Parfois, ce n'est pas la trace objective et réelle sur le corps que le patient souhaite effacer mais la représentation psychique qu'il en a [3].

Par ailleurs, les demandes d'effacement des cicatrices des lésions auto-infligées (excoriations psychogènes, scarifications, automutilations...) posent des problèmes spécifiques. Elles renvoient au contexte dans lequel elles ont été effectuées. Les marques ont été effectuées sur leur peau à une période de vulnérabilité de leur existence (souvent à l'adolescence). Les cicatrices qu'ils regrettent les renvoient à cette période dont ils ont honte et qu'ils voudraient oublier. Et ce qu'ils veulent effacer est bien souvent la honte ressentie. La demande manifeste est une demande d'effacement des cicatrices, la demande latente est une demande d'atténuation des affects de honte et de culpabilité (associés à la réalisation des inscriptions sur la peau). Il est important de prendre en compte ces affects de honte et de culpabilité, et de ne pas banaliser la souffrance et la demande de soins [4]. Les demandes d'effacement des cicatrices de lésions auto-provoquées doivent être entendues

avec bienveillance. La prise en compte de la demande nécessite un certain recul pour en comprendre la portée et trouver une réponse la plus adaptée possible à la demande véritable.

Les demandes d'effacement des cicatrices d'acné renvoient aussi au vécu parfois difficile de la puberté. L'acné est associée aux remaniements corporels et à l'émergence des caractères sexuels secondaires. L'intimité est ainsi dévoilée au regard de l'autre et engendre des sentiments de honte. Le patient ne souhaite pas forcément en garder un souvenir affichant. Les cicatrices sont d'autant plus importantes que les lésions initiales ont été excoriées. Cette aggravation des cicatrices est source de culpabilité, renforcée par les propos de l'entourage et des médecins. Il est important pour le dermatologue encore une fois de savoir prendre en compte la demande réelle et la demande sous-jacente du patient pour choisir l'attitude et la conduite thérapeutique les mieux adaptées en tenant compte de la souffrance associée.

■ Conclusion

Il est important d'être attentif à la souffrance des patients qui consultent pour un effacement de cicatrices. Ces cicatrices renvoient souvent à une souffrance initiale qui doit être reconnue.

La position juste tient compte de cette souffrance sans banaliser la plainte et sans y répondre de manière systématique. Le praticien gagne à chercher à aider le patient à verbaliser sa demande, à élaborer ses attentes et à faire émerger la demande latente derrière la demande manifeste.

En tant que médecins, nous avons intérêt à prendre le temps de dépisser les demandes irréalistes, à ne pas céder sans mûre réflexion aux sirènes qu'exercent les nouvelles technologies sur nos patients et à les aider à réintégrer dans leur histoire le trauma qui a provoqué ces cicatrices, quelle que soit la réponse que nous donnons à la demande dermatologique.

Effacer les cicatrices, est-ce une demande réaliste ? Le déroulement de notre existence ne génère-t-il pas inmanquablement des traces, tant sur le plan physique que psychique ? Vouloir effacer les traces de la vie n'est-il pas une illusion ? Ne faut-il pas aussi aider le patient à renoncer à ce fantasme de vouloir tout oublier ?

BIBLIOGRAPHIE

1. YOUNG VL, HUTCHISON J. Insights into patient and clinician concerns about scar appearance: semiquantitative structured surveys. *Plast Reconstr Surg*, 2009;124:256-265.
2. BALINT M. Le médecin, son malade et la maladie. *Payot & Rivages*, 1996.
3. CHASTAING M, FÉTON-DANOU N. Attentes irréalistes et dysmorphophobies en dermatologie esthétique. *EMC-Cosmétique et Dermatologie esthétique*, 2015;10:1-9. [Article 50-265-C-10].
4. CICCONE A, FERRANT A. Honte, culpabilité et traumatisme. *Dunod*, 2009.

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

Revue générale

Anti-IL23 : un saut conceptuel dans la prise en charge du psoriasis

RÉSUMÉ : Les anticorps anti-IL23 constituent un vrai saut conceptuel dans le traitement du psoriasis. En ciblant la cytokine régulatrice clé initiant la plaque psoriasique, ils permettent non seulement d'obtenir d'excellents résultats maintenus dans le temps mais également d'espérer une rémanence thérapeutique, c'est-à-dire une période de rémission prolongée en l'absence de traitement. Enfin, leur mode d'action même peut faire envisager, en cas de traitement à un stade précoce, une possible interruption de l'histoire naturelle de la maladie.



P.-A. BECHEREL
Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital Privé d'ANTONY.

L'arsenal thérapeutique disponible pour traiter les psoriasis modérés à sévères est déjà large, entre les divers anti-interleukines et les JAK inhibiteurs en devenir, et pourtant l'arrivée des anti-IL23 entraîne un nouveau saut conceptuel dans la prise en charge de la maladie.

Rappel physiopathologique : comment expliquer ce changement de concept ?

C'est essentiellement en raison de la précocité du blocage de la voie d'activation. Il existe 5 phases successives pour qu'une plaque de psoriasis se constitue, impliquant un "ménage à 3 cellulaire" (cellule épithéliale = kératinocyte, cellule dendritique [DC] = macrophage dermique, cellule immunitaire = lymphocyte T) :

1. Activation de l'immunité **innée** cutanée, immédiate, défense d'urgence de 1^{re} ligne, principalement par le biais des kératinocytes et des DC, par des stimuli environnementaux (Koebner, stress par le biais des terminaisons nerveuses activées, irritants comme le tabac...).

2. Production de fortes quantités de cytokines et chimiokines par les kératinocytes ainsi activés et les DC sous-jacentes, principalement de l'IL23.

3. Activation de l'immunité **adaptative**, élaborée principalement par expansion de lymphocytes Th17 (LT) à partir de lymphocytes T naïfs, médiée par ces grandes quantités d'IL23 : la réaction auto-inflammatoire se met alors en place à cette étape critique.

4. Activation de l'endothélium vasculaire, angiogenèse et recrutement de nouveaux lymphocytes et polynucléaires dans l'épiderme où ils perpétuent l'activation des kératinocytes.

5. Prolifération des kératinocytes avec altération de leur programme de différenciation (prédisposition génétique) aboutissant à la génération des plaques que nous diagnostiquons alors à ce stade déjà avancé de l'activation immunologique sous-jacente [1].

On voit donc que l'étape 3 est cruciale, avec passage d'une simple réaction de l'immunité innée locale (réactive à des stimuli classiques) vers une activation des lymphocytes T et donc constitution

Revue générale

d'une réaction auto-immune complète avec lymphocytes T mémoires, etc. Il est alors trop tard, l'activation est définitive. Et c'est l'IL23, cytokine régulatrice à l'interface entre immunité innée et acquise, qui délivre en grande partie ce message d'activation lymphocytaire systémique, les sécrétions d'IL17 et de TNF α s'effectuant en aval (d'où leur nom de cytokines effectrices). Le blocage de l'IL23 cible donc clairement ce passage crucial entre les 2 types d'immunité [2].

Pour l'ustékinumab, qui cible pourtant 2 cytokines à la fois (IL23 et IL12), les résultats sont paradoxalement moins bons que pour les anti-IL23 purs. Le blocage simultané de l'IL12 (via un récepteur commun appelé p40) va en fait aboutir à l'effet inverse : l'IL12 inhibe en effet la réactivité auto-immune (en inhibant l'interféron par exemple) et son blocage va donc lever l'inhibition de certaines voies auto-immunes, d'où un contrepois apporté à l'effet bénéfique du blocage de la voie IL23 (fig. 1).

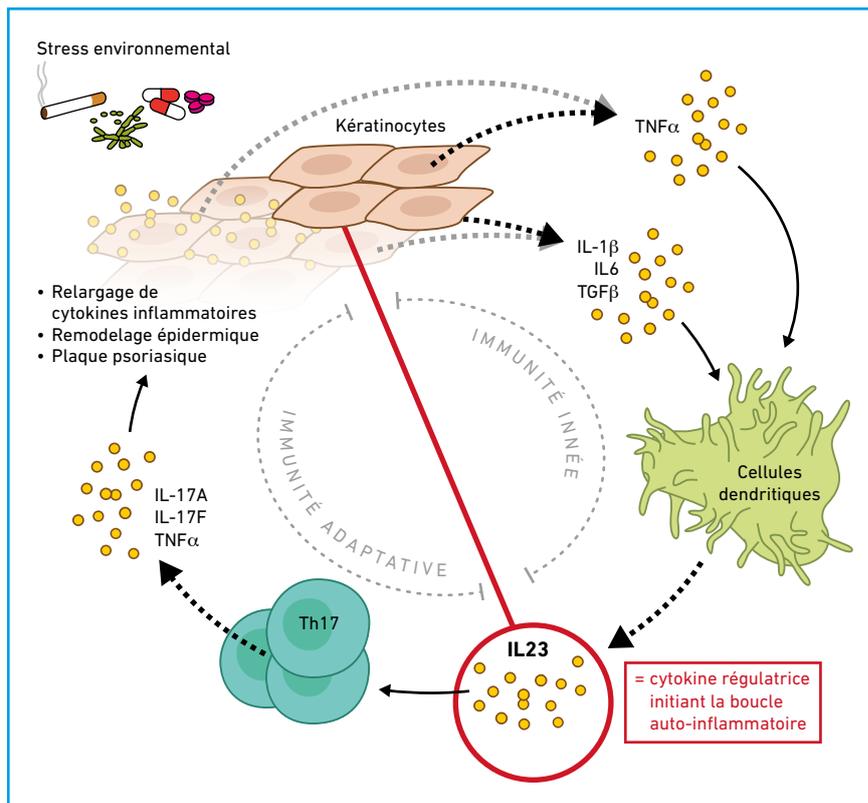


Fig. 1 : Adaptée de Gooderham MJ et al. Shifting the Focus : The Primary Role of IL-23 in Psoriasis and other Inflammatory Disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1111-1119.

Les molécules disponibles

Deux molécules sont disponibles – ou presque – en France :

- le guselkumab (laboratoires Janssen), dont le remboursement à hauteur de 65 % a été annoncé au *Journal officiel* du 31 janvier dernier ;
- le risankizumab (laboratoires AbbVie), en attente de remboursement.

Avec la plupart des biothérapies actuelles, on observe une perte d'efficacité dans le temps, d'où l'intérêt de multiplier les options thérapeutiques pour un même patient au cours du temps.

Ces deux molécules partagent les indications des autres biologiques : en seconde intention, destinées aux adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère défini par un échec à au moins 2 traitements systémiques non biologiques (dont la photothérapie) et une forme

étendue et/ou avec un retentissement psychosocial important.

Les programmes d'études cliniques

Les études cliniques évaluant cette nouvelle classe thérapeutique nous permettent d'espérer un bon contrôle de la maladie, durable dans le temps, avec une persistance de l'effet thérapeutique à l'arrêt du traitement.

L'intérêt des anti-IL23 a été mis en évidence à travers différentes études de phase III.

1. Le guselkumab

>>> L'étude VOYAGE 1 a démontré une efficacité du guselkumab supérieure au placebo et à l'adalimumab (anti-TNF α).

En effet, à 2 ans, la disparition des lésions était totale (score PASI 100) chez 47,4 % des patients sous guselkumab versus 23,4 % des patients sous adalimumab [3] (fig. 2). Les résultats en termes de qualité de vie étaient également en faveur du guselkumab.

>>> VOYAGE 2 a essentiellement mis en évidence un maintien des bénéfices du guselkumab dans le temps. Ainsi, 28 semaines après une dernière injection effectuée à 20 semaines, 36,8 % des patients en PASI 90 le maintiennent encore et 18 % pour le PASI 100 [4]. Cette rechute lente après arrêt du traitement permet une flexibilité assez spécifique de cette classe médicamenteuse (fig. 3). C'est ce concept que l'on décrit souvent sous le nom de "rémanence".

>>> L'étude NAVIGATE a, quant à elle, montré l'intérêt de switcher vers le

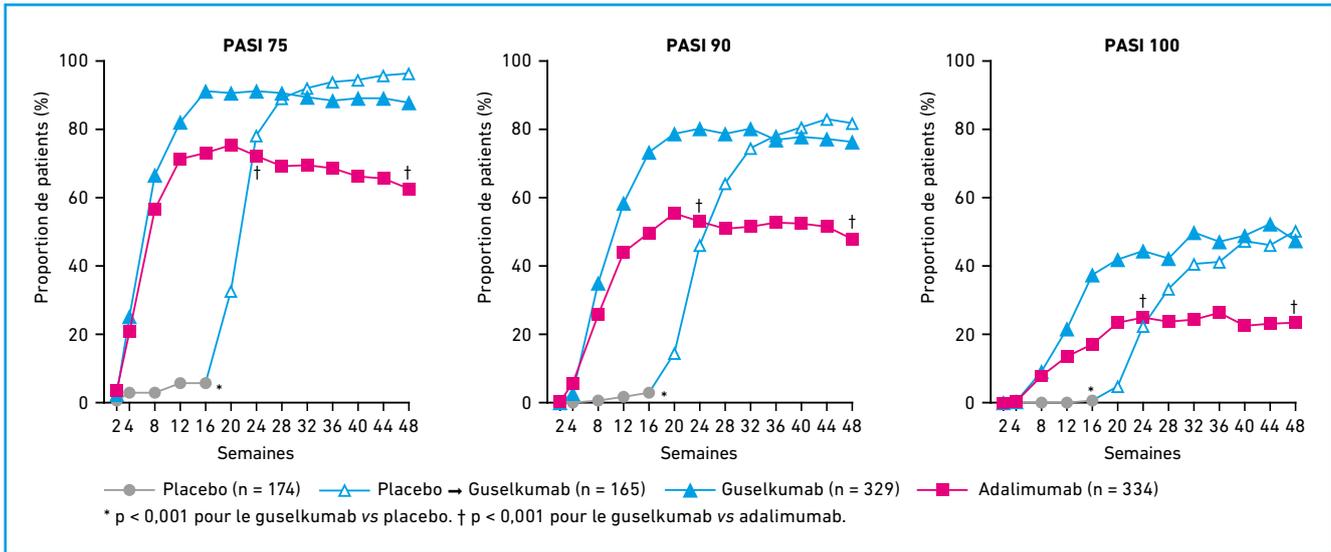


Fig. 2 : Résultats du guselkumab versus adalimumab (étude VOYAGE 1), d'après [3].

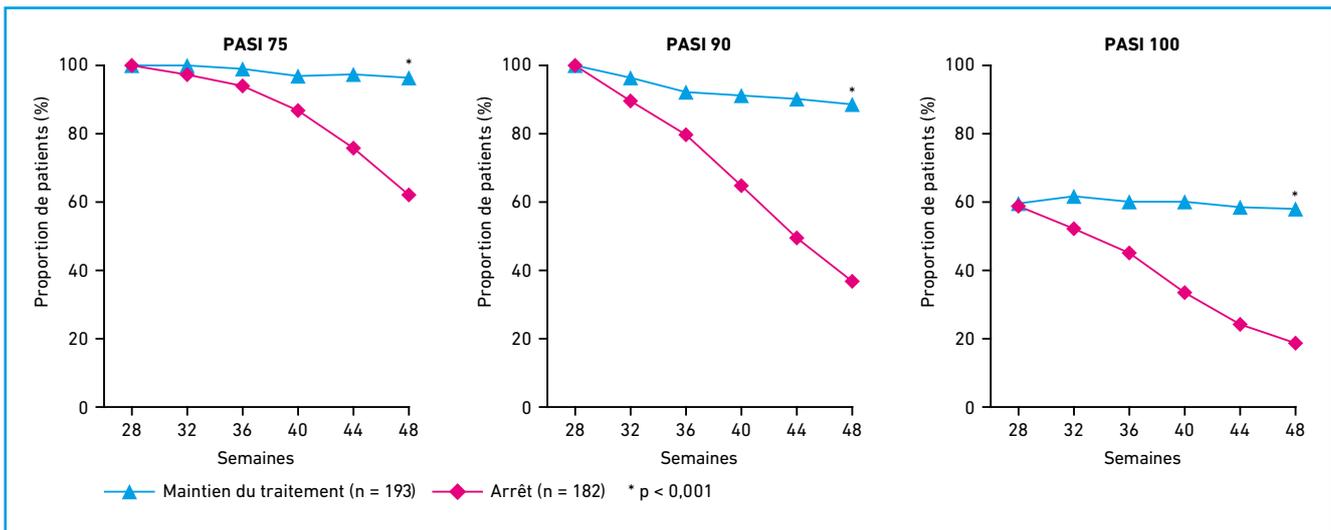


Fig. 3 : Courbe extraite de l'étude VOYAGE 2 sur le maintien thérapeutique, d'après [4].

guselkumab chez les patients présentant une faible réponse à l'ustékinumab (anti-IL23 et anti-IL12) [5].

>>> Une autre étude de phase III, ECLIPSE, a comparé le guselkumab au sécukinumab (anti-IL17) et c'est la 1^{re} étude "head to head" (face à face) entre un anti-IL23 et un anti-IL17. L'analyse des résultats à 2 ans montre que 90 % des lésions ont disparu chez 84,5 % des patients sous guselkumab contre 70 % de

ceux sous sécukinumab [6]. Mais, chez les patients répondeurs, le sécukinumab parvenait au PASI 90 plus rapidement. Cette étude a adopté un design assez remarquable et inhabituel puisque le jugement s'est fait sur l'obtention d'un PASI 90 à 48 semaines ! Et c'est somme toute logique car, quand on veut montrer une supériorité à long terme, il faut dépasser les sempiternels objectifs primaires à 16 semaines... S'agissant de la première étude de comparaison frontale, il est encore

trop tôt pour déterminer dans quelles situations préférer telle ou telle molécule.

2. Le risankizumab

Des résultats similaires ont été retrouvés avec le risankizumab.

>>> Des études de phase III (études UltIMMa-1 et -2) ont confirmé l'efficacité de cette nouvelle molécule et le maintien thérapeutique à l'arrêt. Le PASI 90 est

Revue générale

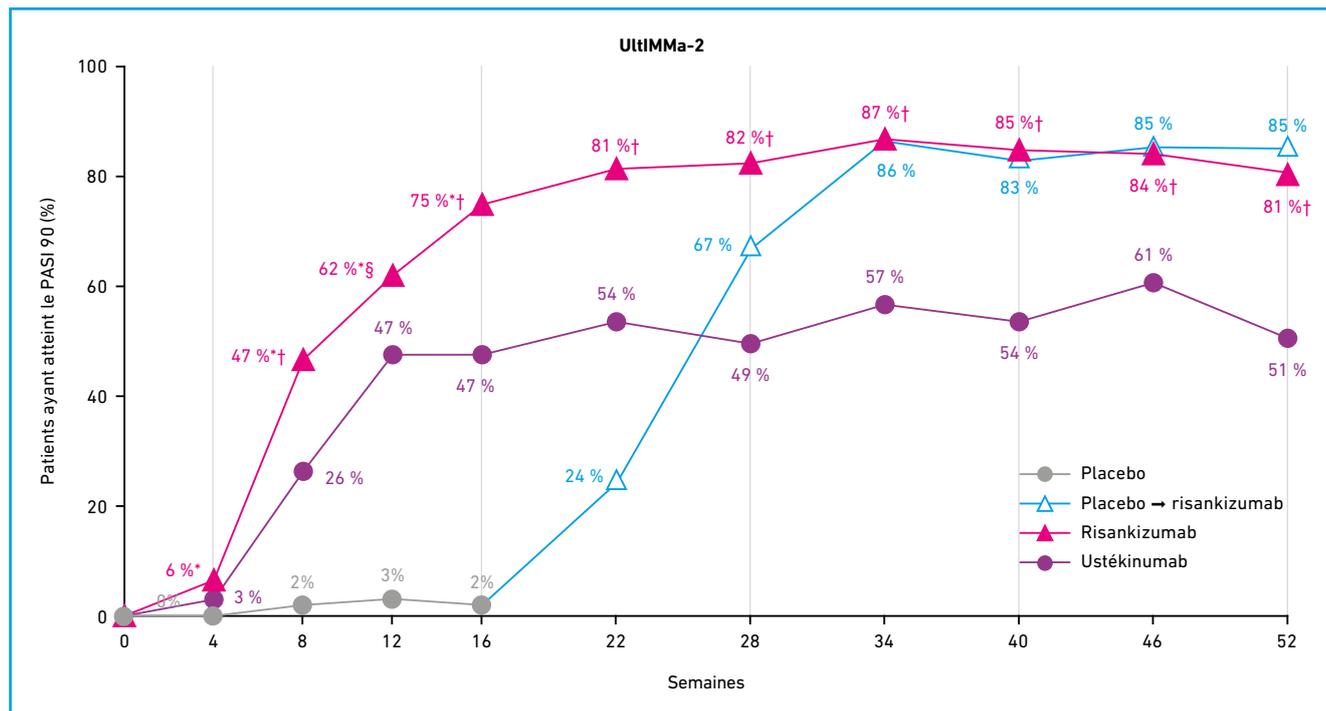


Fig. 4 : Proportion de patients ayant atteint PASI 90 dans l'étude UltIMMa-2. La posologie de risankizumab utilisée est ici de 150 mg à S0, 150 mg à S4 puis 150 mg toutes les 12 semaines. À 16 semaines, le patient a déjà eu 2 injections de 150 mg (2 × 75 mg) et 5 injections à 52 semaines. À 52 semaines, le PASI 90 est atteint par 81 % des patients sous risankizumab versus 51 % sous ustékinumab (5 doses). Les valeurs de p sont les suivantes : * versus placebo, $p < 0,0001$; versus ustékinumab, $† = p < 0,0001$; § $p = 0,0107$. Figure adaptée de [7].

ainsi atteint chez 81 % des malades à 1 an et le PASI 100 chez 60 % d'entre eux à 1 an (fig. 4 et 5) [7].

Une rémanence a été également démontrée avec le risankizumab. Il sera donc possible d'interrompre le traitement chez un certain nombre de malades et de conserver le bon résultat sur une longue période. La rechute est plus ou moins tardive, ce qui permet une souplesse avec des pauses prolongées et une réduction des coûts de santé (fig. 6) [8].



Fig. 5 : Exemple clinique d'amélioration sous risankizumab [7].

Changements prévisibles dans les stratégies de long terme du traitement du psoriasis

Cette notion de rémanence ouvre la voie à de nouvelles stratégies désignées dans la littérature anglo-saxonne sous le terme évocateur de "stop and go". En effet, la possibilité d'obtenir des pauses prolongées chez certains malades

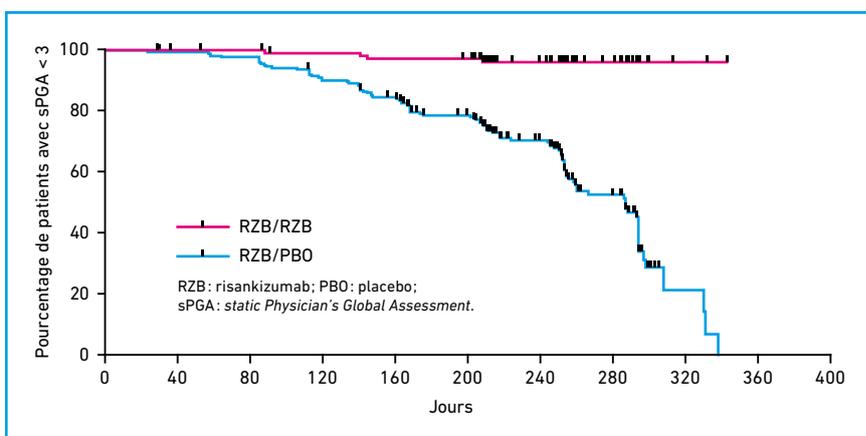


Fig. 6 : Lors de l'arrêt du risankizumab, 50 % des patients conservent encore un PGA > 3 au bout de 10 mois [8].

permet d'effectuer des arrêts de traitement plus ou moins prolongés, parfois sur plus d'une année, avec un excellent maintien thérapeutique [9]. Certaines situations de la vie courante vont pouvoir bénéficier d'une telle stratégie : arrêt avant une grossesse en espérant un maintien de l'effet pendant les 9 mois, interruption avant un séjour prolongé à l'étranger, avant de pratiquer un vaccin vivant atténué... Il faut rappeler ici que ce maintien thérapeutique après arrêt des anti-IL23 a également été décrit avec les 3 anti-IL-17 actuellement disponibles en France.

L'enjeu est désormais de déterminer chez quels patients cette stratégie s'avèrera raisonnable. En effet, les données des essais de phase III montrent que, chez certains malades, la rechute sera rapide, en moins de 2 mois. Il nous faudra donc disposer de marqueurs suffisamment prédictifs d'une rémanence prolongée. Quelques marqueurs cliniques sont issus des études de phase III. Ainsi, l'ancienneté du psoriasis et un IMC (indice de masse corporelle) bas seraient prédictifs d'une réponse prolongée après arrêt [4]. Mais nous aurons certainement besoin de paramètres plus fins, sanguins, tissulaires, ou moléculaires probablement, pour prédire au mieux chez quel malade arrêter le traitement avec une probabilité suffisante de rémanence prolongée.

Une étude a débuté en Europe pour déterminer ces paramètres potentiels et guider nos stratégies d'arrêt/reprise des anti-IL23 (étude GUIDE sur le guselkumab). Cette étude comparera la rémanence clinique à des données moléculaires colligées *in situ*, sur des biopsies itératives, en recherchant notamment l'infiltration résiduelle en lymphocytes Th17 à mémoire et à vie longue dans les anciennes plaques. En se projetant encore plus loin, s'ouvre l'espoir d'une intervention plus précoce dans l'histoire de la maladie : sera-t-il possible de traiter à une phase très débutante un malade présentant quelques plaques

seulement et de bloquer, voire d'inverser, l'histoire naturelle de la maladie ? Pourra-t-on, avec les anti-IL23, reprogrammer (*reset* immunologique) les lymphocytes Th17 autoréactifs et ainsi éteindre la réaction auto-inflammatoire ?

Plusieurs hypothèses expliqueraient cet éventuel *reset* immunologique des lymphocytes impliqués [10] :

- déplétion de la population lymphocytaire autoréactive ciblée Th17 au cours du traitement ;
- modification phénotypique de la population lymphocytaire Th17 avec perte de leur ciblage anti-kératinocytaire ;
- modulation du profil d'expression génique lymphocytaire avec extinction des gènes de certaines cytokines inflammatoires ;
- augmentation de la population des lymphocytes T régulateurs (Treg) qui parviennent à bloquer l'auto-immunité et équilibrer les Th17 infiltrant les plaques.

Il ne s'agit pas de médecine-fiction. Nous avons en dermatologie plusieurs exemples de maladies auto-immunes contrôlées (peut-être guéries parfois mais nous manquons encore du recul suffisant) par des molécules immunomodulatrices : pemphigus vulgaire ou certaines vascularites (granulomatose avec polyangéite, micropolyangéite) grâce à un anti-lymphocyte B, le rituximab [11]. On postule en effet dans ces 2 exemples que les lymphocytes (de

POINTS FORTS

- L'IL23 est la cytokine clé de la physiopathologie du psoriasis.
- Son ciblage permet donc d'excellents résultats avec PASI 100 dans 50 % des cas après 12 semaines de traitement en moyenne.
- Ce mode d'action entraîne des espoirs de rémanence thérapeutique parfois prolongée à l'arrêt du traitement.
- Il permet d'espérer pouvoir peut-être traiter très précocement certains malades pour stopper l'évolution naturelle de la maladie (malades qu'il faudra sélectionner soigneusement).

phénotype B et non T dans ces 2 situations) ont perdu leur réactivité auto-immune après la déplétion profonde provoquée par le rituximab. L'hypothèse envisagée est que la reconstitution du répertoire B aboutit à la dilution des cellules autoréactives et à leur incapacité à resynthétiser les anticorps pathogènes.

Conclusion

L'arrivée des anti-IL23 dans l'arsenal thérapeutique du psoriasis marque une nouvelle étape dans la prise en charge de la maladie. En effet, le ciblage de cette cytokine régulatrice, essentielle dans le passage d'une immunité innée "primitive" vers une immunité adaptative plus élaborée et initiant la boucle auto-inflammatoire définitive du psoriasis, permet d'espérer un blocage très précoce de la maladie. Des stratégies d'arrêt/reprise (*stop and go*) pourraient ainsi se dessiner à l'avenir, et il ne serait plus insensé d'envisager un jour de reprogrammer les lymphocytes Th17 autoréactifs et par là-même de "guérir" le psoriasis.

Nous en sommes cependant encore loin. Il faudra d'abord définir quels patients vus à un stade initial seraient susceptibles d'évoluer vers une forme sévère et pour lesquels une telle intervention thérapeutique lourde pourrait se justifier. La dermatologie moléculaire nous

I Revues générales

aidera sans doute à définir ces profils, sans doute par l'étude *in situ* dans les plaques des profils cytokiniques impliqués. Ainsi, même si plusieurs molécules dédiées aux psoriasis sévères sont déjà disponibles, la fin de l'histoire n'est pas encore écrite dans le psoriasis. Ces nouveaux traitements par anti-IL23, en induisant ce vrai saut conceptuel, constituent la promesse potentielle de prises en charge profondément modifiées dans les années à venir.

BIBLIOGRAPHIE

1. NICOLAS JF. Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un "ménage à trois" : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bull Acad Natle Méd*, 2014;198:17-30.
2. FRIEDER J, KIVELEVITCH D, HAUGH I *et al*. Anti-IL-23 and Anti-IL-17 Biologic Agents for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Conditions. *Clin Pharmacol Ther*, 2018;103:88-101.
3. BLAUVELT A, PAPP K, GRIFFITHS C *et al*. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:405-417.
4. REICH K, ARMSTRONG AW, FOLEY P *et al*. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:418-431.
5. LANGLEY RG, TSAI AF, FLAVIN S *et al*. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*, 2018; 178:114-123.
6. REICH K. Guselkumab demonstrates superior long-term responses compared with secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: Results from the ECLIPSE trial. P004, *SPIN* 2019, 25-27 April, Paris, France.
7. GORDON KB, STROBER B, LEBWOHL M *et al*. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*, 2018; 392:650-661.
8. LANGLEY RG, BLAUVELT A, GOODERHAM M *et al*. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment Withdrawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster 10093. AAD 2019.
9. GIROLOMONI G, GRIFFITHS CE, KRUEGER J *et al*. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. *J Dermatolog Treat*, 2015;26:103-112.
10. CHAN TC, HAWKES JE, KRUEGER JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018;9:111-119.
11. AHMED AR, KAVERI S. Reversing Autoimmunity Combination of Rituximab and Intravenous Immunoglobulin. *Front Immunol*, 2018;9:1189.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : orateur et/ou consultation pour Abbvie, Celgene, Janssen, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi.

Information Fenticonazole Bailleul 2 % crème

Les Laboratoires Bailleul, spécialistes en dermatologie, 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).

J. N.

D'après un communiqué de presse des Laboratoires Bailleul.

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

Place du dermatologue dans le diagnostic des tumeurs palpébrales

RÉSUMÉ : Le dermatologue est souvent consulté pour des lésions de la paupière. Dans ce site, le diagnostic des tumeurs peut être difficile car le diagnostic différentiel englobe un large éventail d'affections. La nécessité d'une exérèse chirurgicale pour avoir un diagnostic histologique est fréquente, avec des conséquences fonctionnelles et esthétiques possibles dans ces zones sensibles.

Dans cet article, nous décrivons les principales caractéristiques cliniques et dermatoscopiques des tumeurs les plus fréquentes de ce site. La plupart des tumeurs bénignes et malignes ont pour origine la partie cutanée de la paupière. Le nævus dermique et le carcinome basocellulaire sont respectivement la tumeur bénigne et maligne la plus fréquente dans ce site, et leur distinction peut être ardue car ces deux tumeurs apparaissent souvent sous le même aspect clinique de lésion papulo-nodulaire amélanique.

La dermatoscopie peut être un outil fondamental pour repérer des petits signes qui nous aident dans le diagnostic.



**E. CINOTTI¹, B. LABELLE²,
F. CAMBAZARD², P. RUBEGNI¹,
J.-L. PERROT²**

¹ Service de Dermatologie,
CHU de SIENNE (Italie);

² Service de Dermatologie,
CHU de Saint-Étienne.

Le dermatologue est souvent consulté pour des lésions de la paupière. Dans ce site, le diagnostic des tumeurs peut être difficile car le diagnostic différentiel englobe un large éventail d'affections allant des tumeurs bénignes aux pathologies inflammatoires et infectieuses qui pourraient être difficiles à reconnaître lors d'un examen clinique [1, 2]. La nécessité d'une exérèse chirurgicale pour avoir un diagnostic histologique est fréquente, avec des conséquences fonctionnelles et esthétiques possibles dans ces zones sensibles [1].

Les techniques d'imagerie non invasive telles que la dermoscopie, la microscopie confocale (MC), la tomographie par cohérence optique et l'échographie à très haute résolution peuvent aider le diagnostic clinique [3-5]. Cependant, si tous les dermatologues sont équipés d'un dermatoscope, seuls les centres de référence ont à leur disposition les autres techniques d'imagerie.

Dans cet article, nous décrivons les principales caractéristiques cliniques et dermatoscopiques des tumeurs les plus fréquentes de ce site.

■ Tumeurs de la paupière

Les paupières sont composées de 4 couches :

- peau et tissu sous-cutané, y compris ses annexes;
- muscle strié (*orbicularis oculi*);
- tarse avec glandes de Meibomius;
- conjonctive palpébrale [6].

Les tumeurs de la paupière peuvent avoir pour origine chacune des ces couches. La plupart des tumeurs bénignes et malignes sont d'origine cutanée, principalement épidermique (tumeurs épithéliales et mélanocytaires). Pour ce qui concerne les tumeurs malignes, les plus courantes sont le carcinome basocellulaire (CBC) chez les Caucasiens et le CBC

et le carcinome des glandes sébacées chez les Asiatiques [6, 7]. Le carcinome épidermoïde cutané (CE) et le mélanome sont relativement rares.

Les patients consultent en général pour des lésions de petite taille car elles sont plus susceptibles d'être symptomatiques sur la paupière que dans d'autres zones cutanées, avec par conséquent des diagnostics plus difficiles. Les aspects cliniques et dermatoscopiques des tumeurs des paupières sont assez similaires à ceux des autres sites cutanés, sauf pour les tumeurs du bord libre des paupières et celles de la conjonctive palpébrale. En particulier quand les tumeurs concernent le bord libre, il faut chercher une éventuelle perte de cils (madarose), qui est extrêmement plus fréquente dans les lésions malignes que dans les lésions bénignes [8, 9]. Les caractéristiques des tumeurs de la conjonctive tarsale ne sont pas abordées dans cet article.

1. Tumeurs épithéliales bénignes

Les tumeurs bénignes les plus courantes de l'épithélium de la peau des paupières sont le papillome et la kératose séborrhéique, et elles ont les mêmes aspects cliniques que dans les autres sièges cutanés. Cependant, il faut savoir que la kératose séborrhéique présente souvent des globules et des points gris en dermatoscopie à cause d'une inflammation fréquente dans ce site, ce qui occasionne la présence de mélanophages et d'une incontinence pigmentaire [10].

2. Tumeurs épithéliales précancéreuses

Elles sont représentées en majorité par les kératoses actiniques.

3. Tumeurs épithéliales malignes

● Carcinome basocellulaire

Le CBC est la tumeur maligne de la peau la plus répandue et, dans les pays non asiatiques, il représente environ 70 % de toutes les tumeurs malignes des pau-

pières [11]. La paupière inférieure est le site le plus souvent affecté, probablement en raison de l'exposition prolongée à la lumière ultraviolette qui est le facteur de risque principal [12]. Dans la paupière, le sous-type le plus fréquent est le CBC nodulaire. Le type infiltrant apparaît comme une plaque indurée pâle, aux bords mal définis, qui peut être difficile à diagnostiquer au tout début. Le type superficiel est peu fréquent. L'invasion locale des tissus adjacents, principalement l'orbite, peut survenir, en particulier lorsque le CBC est de type infiltrant et qu'il est situé dans le canthus interne. L'invasion intraoculaire est rare.

Cliniquement, l'un des diagnostics différentiels les plus complexes sur la paupière est celui entre CBC et nævus dermique car ces deux tumeurs apparaissent souvent sous la forme d'une lésion papulo-nodulaire amélanique (**fig. 1**) [8]. Ce diagnostic différentiel est encore plus difficile quand les tumeurs sont situées sur le bord libre de la pau-

pière (**fig. 1**). Notre groupe a récemment conduit une étude sur ce sujet et a montré que les CBC du bord libre sont moins fréquemment pigmentés cliniquement et dermatoscopiquement que les nævus dermiques [8]. En particulier, la présence d'une pigmentation brun clair homogène en dermatoscopie est un élément de diagnostic important qui différencie les nævus du CBC [8]. De plus, dans certains cas, le CBC montre une couleur jaune en dermatoscopie [8], ce qui n'est pas observé dans les nævus (sauf dans le "balloon cell naevus" [13]).

Comme les CBC cutanés, qui présentent souvent une couleur rose-blanc, les CBC du bord libre de la paupière sont souvent roses et/ou blancs lors de l'examen dermatoscopique. Il est intéressant de noter que les nævus dermiques ont la même nuance de rose que la peau normale (**fig. 1**) alors que les CBC ont une couleur rose intense qui diffère de la peau normale autour [8]. La couleur blanche est observée dans beaucoup de CBC du bord



Fig. 1 : Aspect clinique et dermatoscopique d'un nævus dermique (**haut**) et d'un carcinome basocellulaire (CBC). Les aspects cliniques sont similaires bien que la madarose soit plus visible dans le CBC. La dermatoscopie montre une lésion rose homogène de la même couleur de la peau autour dans le nævus dermique, alors que le CBC a une couleur blanchâtre cicatricielle et des vaisseaux linéaires.

I Revues générales

libre (**fig. 1**) alors qu'elle est exceptionnelle dans les nævus et probablement liée à la présence de fibres de collagène denses autour des tumeurs [8].

Les vaisseaux arborescents, qui sont un critère de diagnostic principal pour l'identification des CBC, sont plus fréquents dans les CBC que dans les nævus [8]. Cependant, ils ne sont pas spécifiques du CBC car ils peuvent également être trouvés dans quelques nævus dermiques des paupières. De plus, les vaisseaux linéaires, qui sont habituels dans les nævus dermiques des autres sites corporels, sont aussi présents dans les CBC des paupières (**fig. 1**) [8].

● Carcinome épidermoïde

Beaucoup moins fréquent que le CBC, il représente environ 5-17 % de toutes les tumeurs malignes des paupières [6, 11]. Comme le CBC, il affecte généralement la marge inférieure de la paupière. Il peut survenir *de novo* mais se développe souvent à partir de lésions précancéreuses préexistantes telles que la kératose actinique ou à la suite d'une radiothérapie [6]. Cliniquement, le CE se présente le plus souvent sous forme d'une plaque ou d'un nodule dur, souvent avec une ulcération et des bords irréguliers. Moins fréquemment, il se présente sous forme de lésion papillomateuse ou d'une corne cutanée [6].

La plupart des CE de la paupière ont un excellent pronostic. Cependant, les cas avancés et négligés ont tendance à une invasion locale et peuvent se propager localement aux structures adjacentes telles que le canal lacrymal et même à la cavité intracrânienne. Contrairement au CBC, le CE de la paupière peut plus fréquemment métastaser au niveau pré-auriculaire et des ganglions lymphatiques sous-maxillaires, et même à des organes distants.

De manière similaire au CE d'autres sites corporels, le CE de la paupière montre une couleur érythémateuse et/ou blanchâtre avec des vaisseaux linéaires fins ou épais en dermatoscopie [8].

4. Lésions mélanocytaires bénignes

● Lentigo simplex, éphélides

● Nævus congénital

Les nævus congénitaux sont présents dans la peau chez environ 1 % des nouveau-nés. Leur taille peut varier de petit à géant et le risque de transformation maligne dépend de leur taille. Dans les paupières, il existe 2 types particuliers de nævus congénitaux :

- le “*split naevus*”, également connu sous le nom “*kissing naevus*” ;
- le nævus d'Ota.

Le nævus divisé intéresse les paupières supérieures et inférieures, suggérant ainsi son développement entre 9 et 20 semaines de gestation lorsque les paupières sont fusionnées [6]. Histologiquement, ces nævus sont composés. Le nævus d'Ota (mélanocytose oculodermique) se pré-



Fig. 2 : Nævus d'Ota.



Fig. 3 : Nævus acquis du bord libre de la paupière. La dermatoscopie montre un patron en globules brun foncé réguliers sur fond brun homogène plus clair. Les orifices des glandes sont épargnés par la pigmentation.

sente comme une coloration bleuâtre ou grisâtre unilatérale des paupières, de la peau périorbitale et sclérale (**fig. 2**) [14] induite par une prolifération de mélanocytes dendritiques dans le derme. L'uvéa et l'iris montrent également une prolifération de mélanocytes. Les patients avec nævus d'Ota ont un risque accru de développer un mélanome cutané ou uvéal (environ 1 sur 400 patients atteints développent un mélanome uvéal au cours de leur vie). En outre, ils présentent un risque élevé de glaucome.

● Nævus acquis

Les nævus acquis se développent pendant l'enfance et l'adolescence. Ils peuvent être situés n'importe où dans la paupière et peuvent aussi impliquer le bord libre de la paupière (**fig. 3**) et la conjonctive. Histologiquement, comme sur le reste de la peau, les 3 principaux types de nævus acquis sont les suivants :

- nævus jonctionnel, situé à la jonction dermo-épidermique ;
- nævus intradermique, situé uniquement dans le derme ;
- nævus composé, qui implique à la fois la jonction dermo-épidermique et le derme.

Le nævus dermique est la tumeur bénigne la plus fréquente des paupières, suivie par la kératose séborrhéique [7].

Les nævus ont le même aspect que sur le reste de la peau et, dans notre expérience, ils se différencient du mélanome

par les mêmes critères cliniques et dermatoscopiques. Cependant, il faut savoir qu'il existe très peu de littérature scientifique sur ce sujet et que seulement très peu de mélanomes de la paupière ont été décrits en dermatoscopie [8, 15].

5. Mélanome de la paupière

Le mélanome de la paupière est très rare et représente < 2 % des tumeurs malignes de la paupière [7, 11]. Les rayons ultraviolets contribuent probablement à son développement, qui se produit principalement chez les adultes âgés. La mélanocytose oculodermique est également considérée comme un facteur de risque pour le développement du mélanome. Le mélanome cutané des paupières apparaît le plus souvent sur la paupière inférieure. Il touche souvent les marges des paupières et, dans de tels cas, la jonction muco-cutanée peut être rompue et la conjonctive palpébrale peut être impliquée. Dans certains cas, il peut être difficile de savoir si le mélanome a pour origine la peau ou la conjonctive. Dans la plupart de cas, il s'agit d'un mélanome de type lentigo malin. Des métastases ganglionnaires régionales et distantes ont été rapportées, mais l'estimation du taux de mortalité varie considérablement à cause de la rareté du mélanome cutané de la paupière.

6. Tumeurs annexielles de la paupière

Elles proviennent des follicules pileux, des glandes sudoripares, des glandes sébacées et des glandes lacrymales accessoires. Des lésions kystiques peuvent survenir en raison d'une obstruction, d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale ou d'un processus inflammatoire.

>>> Lésions kystiques

● *Kystes d'inclusion épidermiques (kystes épidermoïdes)*

Ces kystes présentent généralement une forme de nodule lisse. Ils peuvent être

pigmentés. Histologiquement, un espace kystique est rempli de kératine et tapissé de cellules kératinisées. Lorsqu'un kyste est rompu, une inflammation réactionnelle peut se développer autour.

● *Hidrocystome*

Il provient des glandes sudoripares et se forme par blocage d'un canal excréteur. Il existe 2 types de glandes sudoripares : eccrine et apocrine. Dans les paupières, les glandes sudoripares apocrines sont les glandes de Moll associées aux cils et, par conséquent, leurs tumeurs sont généralement dans le bord libre de la paupière (hidrocystome apocrine). Il s'agit d'un kyste de rétention qui se présente généralement sous la forme d'un nodule kystique solitaire et translucide. Le kyste est rempli de liquide clair. En dermatoscopie, les hidrocystomes présentent une couleur homogène bleue, blanche ou rose comme la peau normale, parfois avec des vaisseaux arboriformes [8].

>>> Tumeurs des glandes sudoripares

● *Syringomes*

Le syringome est une tumeur bénigne commune des glandes sudoripares eccrines, en particulier chez les femmes jeunes. Les lésions sont généralement multiples et se présentent sous la forme de papules blanchâtres de 1 à 3 mm.

● *Adénocarcinomes des glandes sudoripares*

Ce sont des tumeurs malignes rares sur les paupières qui peuvent provenir de glandes eccrines et apocrines.

>>> Tumeurs du follicule pileux

Les tumeurs du follicule pileux regroupent :
– les trichoépithéliome, trichofolliculome et trichilemmome, rares ;
– le pilomatrixome (épithélioma calcifiant de Malherbe), souvent vu chez les

patients jeunes sur la paupière supérieure ou le sourcil ;

– le carcinome des follicules pileux, très rare.

>>> Tumeurs des glandes sébacées

Les tumeurs des glandes sébacées de la région oculaire proviennent des glandes de Meibomius, glandes de Zeis, caroncule et de la peau du sourcil.

● *Hyperplasie des glandes sébacées*

Ces lésions se présentent sous forme de papules jaunâtres, souvent ombiliquées. Histologiquement, elles sont composées de lobules bien délimités de glandes sébacées complètement matures mais hyperplasiques entourant généralement le canal sébacé dilaté situé au centre.

● *Adénome sébacé*

Il s'agit de lésions rares se présentant sous la forme de nodules jaunâtres chez les personnes âgées. S'il apparaît chez un jeune, l'adénome sébacé peut indiquer un syndrome de Torre-Muir.

● *Carcinome de la glande sébacée*

Chez les Asiatiques, le carcinome des glandes sébacées est plus fréquent que le CBC sur la paupière. C'est une tumeur très agressive, capable d'invasion locale et de métastases aux ganglions lymphatiques régionaux ainsi qu'aux organes distants.

7. Autres tumeurs

Les autres tumeurs regroupent :

– les tumeurs stromales de la paupière : dans ce groupe, seul le xanthélasma est fréquent (*fig. 4*) ;

– les tumeurs vasculaires, qui incluent les hémangiomes ;

– les tumeurs d'origine nerveuse ;

– les tumeurs lymphoïdes et métastatiques.

Revue générale



Fig. 4 : Xanthelasma.

Conclusion

Les tumeurs palpébrales ont en grande partie les mêmes caractéristiques que sur d'autres sites cutanés. Cependant, leur prévalence est différente et il existe des particularités cliniques et dermatoscopiques que les dermatologues doivent connaître. Cela est vrai surtout pour le bord libre et la conjonctive palpébrale. Le dermatologue occupe une place centrale dans le diagnostic de ces tumeurs et la dermatoscopie peut l'aider dans le diagnostic en épargnant des exérèses chirurgicales inutiles et en confirmant les exérèses nécessaires.

BIBLIOGRAPHIE

- SILVERMAN N, SHINDER R. What's New in Eyelid Tumors. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*, 2017;6:143-152.
- WANG CJ, ZHANG HN, WU H *et al*. Clinicopathologic features and prognostic factors of malignant eyelid tumors. *Int J Ophthalmol*, 2013;6:442-447.
- CINOTTI E, HAOUAS M, GRIVET D *et al*. *In vivo* and *Ex vivo* Confocal Microscopy for the Management of a Melanoma of the Eyelid Margin. *Dermatol Surg*, 2015;41:1437-1440.
- CINOTTI E, PERROT JL, CAMPOLMI N *et al*. The role of *in vivo* confocal microscopy in the diagnosis of eyelid margin tumors: 47 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:912-918.e2.
- CINOTTI E, PERROT JL, LABELLE B *et al*. *In vivo* confocal microscopy for eyelids and ocular surface: a new horizon for dermatologists. *G Ital Dermatol E Venereol*, 2015;150:127-129.
- PE'ER J. Pathology of eyelid tumors. *Indian J Ophthalmol*, 2016;64:177-190.
- HUANG YY, LIANG WY, TSAI CC *et al*. Comparison of the Clinical Characteristics and Outcome of Benign and Malignant Eyelid Tumors: An Analysis of 4521 Eyelid Tumors in a Tertiary Medical Center. *BioMed Res Int*, 2015;2015:453091.
- CINOTTI E, LA ROCCA A, LABELLE B. Dermoscopy for the diagnosis of eyelid margin tumors. *Br J Dermatol*, 2019. doi: 10.1111/bjd.17743. [Epub ahead of print]
- GROEHLER JM, ROSE JG. Madarosis as an indicator for malignancy in eyelid margin lesions. *Optom Vis Sci*, 2012;89:350-352.
- SHIROTA S, MINAGAWA A, KOGA H *et al*. Brown nodule on the lower eyelid: a quiz -- lichenoid keratosis. *Acta Derm Venereol*, 2015;95:1037-1039.
- DAMASCENO JC, ISENBERG J, LOPES LR *et al*. Largest case series of Latin American eyelid tumors over 13-Years from a single center in Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Oftalmol*, 2018; 81:7-11.
- SHI Y, JIA R, FAN X. Ocular basal cell carcinoma: a brief literature review of clinical diagnosis and treatment. *OncoTargets Ther*, 2017;10:2483-2489.
- CINOTTI E, PERROT JL, LABELLE B *et al*. Yellow globules in balloon cell naevus. *Australas J Dermatol*, 2013;54:268-270.
- GRECHENIG C, CINOTTI E, LABELLE B *et al*. Examination of the melanocytes of the Nevus of Ota with *in vivo* reflectance confocal microscopy: 15 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:e241-242.
- LI K, XIN L. Palpebral conjunctiva melanoma with dermoscopic and clinicopathological characteristics. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:e35-37.

POINTS FORTS

- La plupart des tumeurs palpébrales ont pour origine la partie cutanée de la paupière.
- Le nævus dermique et le carcinome basocellulaire sont respectivement la tumeur bénigne et maligne la plus fréquente dans ce site.
- Le diagnostic clinique peut être difficile, conduisant à des exérèses inutiles ou à retarder le diagnostic d'une tumeur maligne.
- La dermatoscopie peut aider le clinicien à poser le bon diagnostic.
- La perte de cils (madarose) associée à une tumeur est un signe en faveur de malignité.
- En cas de lésions amélaniques, les carcinomes basocellulaires de la paupière ont en général en dermatoscopie une couleur rose intense qui diffère de la peau normale autour, alors que les nævus dermiques ont la même nuance de rose que la peau normale.
- Dans la paupière, les vaisseaux arborescents ne sont pas spécifiques du CBC et, inversement, les vaisseaux linéaires fins ne sont pas spécifiques du nævus dermique : en effet, les 2 types de vaisseaux peuvent être présents dans ces 2 types de tumeurs.

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

Revue générale

Les dermatoses paranéoplasiques

RÉSUMÉ : Les dermatoses paranéoplasiques (DPN) doivent être bien connues du dermatologue. Elles sont d'un grand intérêt diagnostique puisqu'elles permettent de conduire à la découverte d'un cancer profond qui pourra être traité précocement, ou d'une récurrence d'un cancer.

On distingue les DPN obligatoires des DPN facultatives. Les DPN obligatoires comprennent principalement l'*acanthosis nigricans* paranéoplasique, l'acrokératose paranéoplasique de Bazex, l'érythème nécrolytique migrateur, l'*erythema gyratum repens* et le pemphigus paranéoplasique. La dermatomyosite, le prurigo paranéoplasique, l'ichtyose acquise et les dermatoses neutrophiliques s'intègrent pour leur part dans le cadre des DPN facultatives.



A. LASEK DURIEZ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent de Paul
Université Catholique de LILLE.

Les DPN sont la conséquence indirecte de l'évolution d'un processus néoplasique interne. Curth a montré en 1996 qu'une dermatose paranéoplasique devait répondre aux critères suivants : survenue simultanée d'un cancer et d'une affection cutanée, évolution parallèle entre les deux (régression lors du traitement curatif du cancer, réapparition lors des rechutes), dermatose rare en population générale, association forte entre la tumeur et la DPN [1]. Leur fréquence est estimée entre 7 et 15 % des cancers diagnostiqués [2].

La taxinomie des DPN est difficile, plusieurs classifications ont été proposées : classifications anatomocliniques en fonction du type de lésion élémentaire, classifications pathogéniques en fonction du mécanisme (métabolique, hormonal, immunologique), classification chronologique suivant l'apparition de la dermatose par rapport au diagnostic du cancer. Nous avons choisi d'utiliser la classification probabiliste, plus en adéquation avec la pratique clinique, incluant les dermatoses paranéoplasiques obligatoires, facultatives et les dermatoses paranéoplasiques controversées.

Dermatoses paranéoplasiques obligatoires

1. *Acanthosis nigricans* paranéoplasique (fig. 1)

20 % des *acanthosis nigricans* (AN) sont paranéoplasiques, liés à un cancer abdominal dans 90 % des cas, dont l'adénocarcinome gastrique dans 64 % [3]. Les autres causes classiques d'AN sont endocriniennes, familiales, médicamenteuses et idiopathiques. Les signes orientant vers un AN paranéoplasique sont :
– l'âge de début > 40 ans ;
– l'évolution rapide ;
– l'atteinte papillomateuse des muqueuses (fig. 2) ;



Fig. 1 : *Acanthosis nigricans*.

I Revues générales

- la présence d'un prurit dans 40 % des cas ;
- l'association avec des verrues séborrhéiques d'apparition explosive (signe de Leser-Trélat).

La papillomatose cutanée floride et la pachydermatoglyphie (**fig. 3**) sont spécifiques de l'AN paranéoplasique. La pachydermatoglyphie (ou *tripe palms*) est paranéoplasique dans 90 % des cas et accompagne un AN paranéoplasique dans 75 % des cas ; on parle alors d'*acanthosis palmaris*. En cas de pachydermatoglyphie associée à un AN, le principal cancer associé est l'adénocarcinome gastrique dans 35 % des cas ; en cas de forme isolée, il s'agit du cancer pulmonaire dans 53 %.

2. Acrokératose paranéoplasique de Bazex

Ce syndrome atteint préférentiellement les sujets de sexe masculin d'âge moyen, sur terrain alcoolo-tabagique. Il s'agit de plaques psoriasiformes, mal limitées, avec une atteinte bilatérale, symétrique et distale des extrémités des membres (**fig. 4 et 5**), pavillons des oreilles (**fig. 6**), pyramide nasale, voire coudes et genoux. Le diagnostic est clinique, l'histologie est non spécifique. Les néoplasies associées concernent la filière aérodigestive supérieure et les poumons dans plus de 75 % des cas. Les signes cutanés permettent de diagnostiquer un cancer non connu dans 67 % des cas. En cas de suspicion de syndrome de Bazex, un bilan néoplasique doit être pratiqué. S'il est négatif, il doit être renouvelé à 3 mois puis régulièrement, les lésions cutanées pouvant précéder le cancer [4].

3. Fasciite palmaire associée à des polyarthralgies

Décrite en 1982, il s'agit d'un syndrome paranéoplasique rare, touchant préférentiellement les femmes d'âge moyen [5]. Les symptômes sont cutanés et articulaires, pouvant être simultanés ou successifs. L'atteinte cutanée consiste



Fig. 2 : Atteinte des muqueuses avec aspect papillomateux.



Fig. 3 : Pachydermatoglyphie.



Fig. 4 : Acrokératose de Bazex avec atteinte des mains.

en un érythème palmaire avec fibrose sous-jacente à la palpation. Le diagnostic est clinique. Dans de rares cas, les signes articulaires sont manquants et le dermatologue est en première ligne pour dépister cette DPN. De façon simultanée



Fig. 5 : Acrokératose de Bazex avec atteinte des pieds.



Fig. 6 : Acrokératose de Bazex avec atteinte du pavillon de l'oreille.

ou successive apparaissent des arthralgies inflammatoires prédominant aux membres supérieurs et un érythème palmaire avec fibrose à la palpation. Le cancer le plus fréquent est le cancer ovarien.

4. L'érythème nécrolytique migrateur

Il s'agit d'une éruption cutanée rouge sombre, annulaire à centre érosif. Elle débute dans les plis (**fig. 7**) puis s'étend au tronc, aux membres (**fig. 8 et 9**), aux zones péri-orificielles et peut être associée à une glossite. Sur le plan histologique, on observe un œdème associé à une nécrose superficielle de l'épiderme donnant un aspect en tranche napolitaine. Ce tableau clinico-histologique est quasi pathognomonique du glucagonome, tumeur rare neuroendocrine développée aux dépens des cellules α des îlots du pancréas [6], associant la triade altération de l'état général, érythème nécrolytique migrateur et diabète.

Le plus souvent, le glucagonome est déjà métastatique au moment de l'apparition des signes cutanéomuqueux. Il peut survenir isolément ou s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple de type 1. La glucagonémie est augmentée et l'imagerie abdominale permet de localiser la tumeur pancréatique. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale et les analogues de la somatostatine qui bloquent la sécrétion de glucagon.

5. L'hypertrichose lanugineuse acquise

Il s'agit d'une dermatose paranéoplasique vraie et rare. 50 cas ont été



Fig. 7 : Érythème nécrolytique migrateur avec atteinte du pli axillaire.



Fig. 8 : Érythème nécrolytique migrateur avec atteinte des membres supérieurs.



Fig. 9 : Érythème nécrolytique migrateur avec atteinte des membres inférieurs.

I Revues générales

rapportés dans la littérature depuis la première description par Turner en 1865. Le mécanisme physiopathologique reste inconnu. Les hypothèses évoquées sont soit la sécrétion par la tumeur d'un facteur sérique, soit une carence nutritionnelle.

Le diagnostic est clinique avec l'apparition de duvet blanc ou blond soyeux, long de quelques centimètres sur la peau glabre, sans modification des zones pileuses normales ni virilisation. Les cancers associés sont les cancers colorectaux, pulmonaires, mammaires et utérins. Les diagnostics différentiels sont l'hypertrichose lanugineuse congénitale, l'hirsutisme, l'hypertrichose lanugineuse acquise médicamenteuse (ciclosporine, minoxidil) ou endocrinienne (porphyrie, dysthyroïdie).

6. L'erythema gyratum repens

La présentation clinique est spectaculaire, à type d'éruption serpiginieuse, faite de festons érythémateux, bordés d'une fine collerette squameuse, augmentant de plusieurs centimètres par jour en dessinant volutes, spirales et arabesques sur tout le corps avec prédominance au tronc (**fig. 10**). Une hyperkératose palmoplantaire ou une ichthyose peuvent s'associer.

Le *sex ratio* est de 2 hommes pour 1 femme et l'âge moyen de survenue de 63 ans. Il peut précéder le cancer de 7 mois en moyenne [7]. Les cancers les plus fréquemment associés sont les carcinomes pulmonaires (32 %), œsophagiens (6 %) ou mammaires (7 %).

7. Le pemphigus paranéoplasique

Il est caractérisé par un polymorphisme clinique débutant généralement par des érosions buccales douloureuses avec dysphagie. Une atteinte conjonctivale et génitale peut s'y associer. Les lésions cutanées sont des bulles superficielles évoluant vers des érosions (**fig. 11**). On note classiquement en



Fig. 10: *Erythema gyratum repens*.



Fig. 11: Pemphigus paranéoplasique.

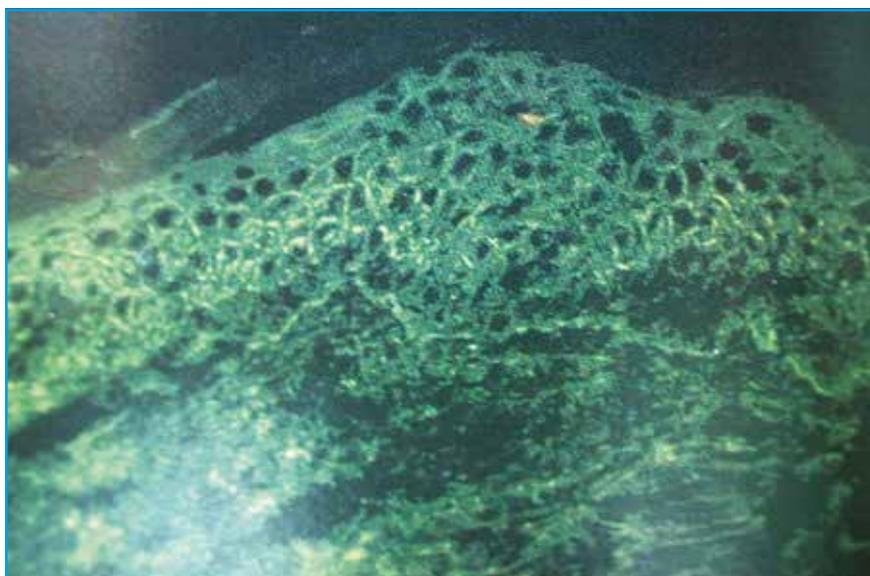


Fig. 12: Double marquage à l'immunofluorescence directe.

immunofluorescence directe un double marquage, jonction dermoépidermique et intraépidermique (**fig. 12**). L'immunofluorescence indirecte positive sur des substrats de vessie ou de foie de rat (70 %) est caractéristique.

En immunotransfert, on retrouve un profil réactif multi-antigénique avec le plus souvent une réactivité contre l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa) (environ 70 %), la desmoglérine 3 et la protéine BP230. Les cancers associés sont les hémopathies malignes (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique), les sarcomes, les thymomes et la maladie de Castleman. La maladie est sévère avec un taux de survie à 1 an de

l'ordre de 50 % [8]. L'évolution possible vers une atteinte respiratoire à type de bronchiolite oblitérante est caractéristique du pemphigus paranéoplasique [8] et le différencie des pemphigus classiques en l'intégrant dans le syndrome multi-organique auto-immun paranéoplasique.

■ Dermatoses paranéoplasiques facultatives

1. La dermatomyosite (**fig. 13 et 14**)

La dermatomyosite est associée à un cancer chez 7 à 30 % des patients adultes [9] et précède le cancer dans



Fig. 13 : Érythème liliacé des paupières.



Fig. 14 : Papules de Gottron.

60 à 80 % des cas avec un délai moyen de 1 an. Les néoplasies représentées sont, par ordre de fréquence : sein, poumon, ovaire, estomac, colon, utérus, nasopharynx, lymphome et prostate. Le cancer du nasopharynx est le cancer le plus souvent trouvé en Afrique du Nord et Asie. Les facteurs positivement associés au cancer sont : le sexe masculin, l'âge avancé, l'installation rapide de la dermatomyosite, l'existence de nécroses cutanées ou d'un érythème périunguéal, un taux élevé des CPK et de la CRP, la présence d'anticorps anti-TIF1- γ .

Ces données conduisent à proposer des examens de dépistage :

- scanner TAP, examen ORL, toucher rectal et dosage des PSA chez l'homme ;
- mammographie, échographie mammaire, examen gynécologique et dosage du CA 125 sérique chez la femme, voire TEP scanner.

Il est conseillé de reprendre cette enquête tous les ans pendant au moins 2 à 3 ans.

2. Le prurit/prurigo paranéoplasique (fig. 15)

Il se caractérise par une apparition précoce, parfois quelques semaines à quelques mois avant les autres signes cliniques. Il est nocturne et insomniant, et le plus souvent associé aux lymphomes, parfois à des tumeurs solides (carcinome hépatocellulaire, carcinome mammaire). Le mécanisme physiopathologique est mal connu. Sur le plan thérapeutique, on peut proposer des antihistaminiques, des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la naltrexone, le thalidomide, les neuroleptiques et la photothérapie.



Fig. 15 : Prurigo paranéoplasique.

3. L'ichtyose acquise

Il s'agit d'une dermatose qui n'est pas toujours paranéoplasique. L'aspect clinique est celui de squames rhomboïdales sèches et kératosiques, prédominant sur les zones d'extension des membres, le tronc (fig. 16) et les extrémités. L'évolution est parallèle à celle du cancer. De nombreuses néoplasies ont été mentionnées, particulièrement les lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens.



Fig. 16 : Icthyose.

4. Les dermatoses neutrophiliques

Le syndrome de Sweet (fig. 17) peut être paranéoplasique (10 %), l'association avec une hémopathie myéloïde étant la plus fréquente. La forme paranéoplasique



Fig. 17 : Syndrome de Sweet.

Revue générale

POINTS FORTS

- *Lacanthosis nigricans* (AN) est la plus fréquente des dermatoses paranéoplasiques. La présence d'une atteinte muqueuse et d'une pachydermatoglyphie est fortement évocatrice d'AN paranéoplasique.
- La dermatomyosite de l'adulte peut être associée à une néoplasie dans 7 à 30 % des cas et peut la précéder, nécessitant un bilan néoplasique complet et un suivi de plusieurs années.
- L'acrokératose de Bazex doit être évoquée en cas de lésions psoriasiformes des extrémités et justifie un bilan étiologique à la recherche d'un cancer pulmonaire ou aérodigestif supérieur.
- L'efflorescence de kératoses séborrhéiques reste peu spécifique, mais il faut rester prudent lorsqu'elle survient brutalement chez un sujet jeune.

n'a pas de particularité clinique propre, mais est plus volontiers récidivante, à type de papulo-nodules et plaques érythémateuses infiltrées dermiques et hypodermiques, bien limitées, d'apparition aiguë, d'évolution centrifuge, souvent associée à une altération de l'état général fébrile et à des arthralgies. Elle peut révéler le cancer ou plus souvent survenir lors de l'évolution de celui-ci [10].

Le *pyoderma gangrenosum* peut également être paranéoplasique. Les hémopathies sont bien plus fréquentes que les cancers solides, avec en première ligne les gammopathies monoclonales [11].

Dermatoses paranéoplasiques controversées

1. Le syndrome des ongles jaunes (fig. 18)

Défini par la triade dystrophie unguéale, lymphœdème et manifestations broncho-pulmonaires, il peut être associé à des maladies dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde), des cancers, des affections broncho-pulmonaires, des médicaments (D-pénicillamine) ou être idiopathique. Sur le plan physio-



Fig. 18 : Syndrome des ongles jaunes.

pathologique, il correspond à des anomalies du drainage lymphatique. Malheureusement, les traitements proposés sont inefficaces.

2. Le syndrome de Léser-Trélat

Il a été décrit par Edmund Léser (1853-1919) et Ulysse Trélat (1828-1890), chirurgiens allemand et français, et correspond à une efflorescence brutale de nombreuses kératoses séborrhéiques du tronc (fig. 19). Quelques cas ont été rapportés dans la littérature, associés à des adénocarcinomes digestifs, des cancers mammaires et rénaux. Le mécanisme incriminé est celui d'une augmentation des récepteurs à EGF dans la peau. Même si le syndrome est controversé, les kératoses séborrhéiques étant communes chez les sujets âgés, il faut rester vigilant



Fig. 19 : Syndrome de Léser-Trélat.

devant leur caractère éruptif chez un sujet jeune.

BIBLIOGRAPHIE

1. CURTH HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, editor. *Cancer of the Skin: Biology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Saunders; 1976.
2. ABELOFF MD. Paraneoplastic syndromes: a window on the biology of cancer. *N Engl J Med*, 1987;317:1598-1600.
3. MOORE RL, DEVERE TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*, 2008;26:17-29.
4. VALDIVIELSO M, LONZO I, SUAREZ R *et al*. Acrokeratosis paraneoplastica Bazex Syndrome. *J Eur Acad Dermatol*, 2005;19:340-344.
5. MEDSGER TA, DIXON JA, GARWOOD VF. Palmar fasciitis and polyarthritits associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med*, 1982;96:424-431.
6. TOLLIVER S. A review of cutaneous manifestations within glucagonoma syndrome: necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol*, 2018;57:642-645.
7. BOYD AS, NELDNER KH, MENTER A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:757-762.
8. NGUYEN VT, NDOYE A, BASSLER KD *et al*. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*, 2001;137:193-206.
9. DI ROLLO D. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *Ital Dermatol Venereol*, 2014;149:525-537.
10. COHEN PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007;2:34.

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

I Revues générales

Quoi de neuf dans les histiocytoses de l'adulte ?

RÉSUMÉ : Les histiocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une accumulation de cellules dérivées du monocyte et du macrophage. Leur évolution clinique est extrêmement variable, allant de formes limitées et bénignes à des formes disséminées parfois létales. Des avancées considérables ont été réalisées dans la compréhension de la physiopathologie des histiocytoses langerhansiennes (HL) et autres histiocytoses du groupe L, comme la maladie d'Erdheim-Chester (MEC) et l'histiocytose indéterminée (HI).

De grands progrès thérapeutiques ont été obtenus dans les formes sévères réfractaires d'HL et dans la MEC grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de BRAF, en particulier le vemurafenib, et/ou d'inhibiteurs de MEK, permettant une survie prolongée.

Enfin, les progrès de la génétique tumorale ont permis de considérer l'histiocytose indéterminée comme une entité à part entière. Les lésions intéressent essentiellement la peau et peuvent être très affichantes. Il existe en revanche peu de nouveautés concernant les histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses.



S. FRAITAG

Service d'Anatomo-pathologie,
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS;
Groupe d'étude des histiocytoses.

Les histiocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une accumulation de cellules dérivées du monocyte et du macrophage et responsables de dommages tissulaires. Elles sont accompagnées de cellules inflammatoires. Ces histiocytes dérivent du système phagocytaire mononucléé de la moelle osseuse, issu d'une cellule souche CD34+ se différenciant en monocytes circulants et en histiocytes dans les tissus. Ces histiocytes correspondent à 2 types cellulaires définis par des fonctions distinctes : les macrophages et les cellules dendritiques (CD). L'évolution clinique des histiocytoses est extrêmement variable, allant de formes limitées et bénignes à des formes disséminées et même létales.

Des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie de certaines variétés. Ces

progrès intéressent essentiellement les histiocytoses langerhansiennes (HL) et apparentées. En effet, elles ont longtemps été considérées comme des maladies réactionnelles mais, avec la découverte de mutations récurrentes intéressant la voie des MAP kinases (*Mitogen-activated protein kinases*) et parfois de la voie mTOR/AKT, on est passé du concept de maladies "inflammatoires" à celui de maladies "néoplasiques clonales". Ces connaissances permettent aujourd'hui le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques [2].

L'ancienne classification publiée en 1987 par le Working Group de l'Histiocyte Society comportait 3 groupes :

- les histiocytoses langerhansiennes ;
- les histiocytoses non langerhansiennes ;
- les histiocytoses malignes [3].

I Revues générales

Or, le diagnostic des histiocytoses de l'adulte repose actuellement non seulement sur la présentation clinique et histopathologique, mais également sur l'immunophénotype et la recherche de mutations. Ces données ont permis d'établir une nouvelle classification publiée dans *Blood* en 2016 et divisant les histiocytoses en 5 groupes [4]. Deux groupes nous intéressent plus particulièrement :
 – le groupe L incluant l'histiocytose langerhansienne, la maladie d'Erdheim-Chester (MEC), l'histiocytose indéterminée (HI) et les localisations extracutanées des xanthogranulomes (XG) ;
 – le groupe C incluant les histiocytoses cutanéomuqueuses.

Peu de nouveautés ont pour l'instant été rapportées dans ce dernier groupe.

Les histiocytes et les cellules dendritiques

Cellules dendritiques (CD), monocytes et macrophages appartiennent au système phagocytaire mononucléé, l'histiocyte étant le nom du macrophage lorsqu'il réside dans un tissu. Ces cellules expriment habituellement CD45, CD4 et CD68. Dans la peau, on distingue plusieurs types d'histiocytes :

- les cellules de Langerhans (CL), normalement présentes dans les épithéliums malpighiens et respiratoires, dont la fonction est d'initier la réponse immune T-dépendante par la présentation de déterminants antigéniques, et qui expriment le CD1a et le CD207 (Langerine), marqueur des granules de Birbeck, spécifiques de ces cellules ;
- les macrophages, exprimant le lysozyme, situés dans le derme, et dont la fonction principale est de phagocytter et de digérer les déchets organiques ;
- les cellules dendritiques/dendrocytes dermiques, dont il existe 2 sous-types distingués par l'immunohistochimie : les dendrocytes facteur XIIIa+, surtout présents dans le derme superficiel, et les dendrocytes CD34+, situés surtout dans le derme profond.

Il est important de comprendre que cette différenciation cellulaire n'est pas figée dans le temps et que, sous l'influence de différents facteurs, les monocytes peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire appartenant à ce système phagocytaire mononucléé. De plus, des cellules au phénotype langerhansien (CD1a+, CD207+) peuvent, dans certaines circonstances, par exemple sous l'action d'une chimiothérapie, prendre un phénotype macrophagique CD68+, CD1a-, CD207-, ou même dendritique CD163+, FXIIIa+. C'est uniquement grâce à la détection d'une mutation somatique identique que l'on peut affirmer que les 2 populations sont liées. Par conséquent, la classification des histiocytoses est de plus en plus basée sur la présence d'une mutation plutôt que sur la morphologie et l'immunohistochimie.

Les histiocytoses du groupe L

1. Histiocytose langerhansienne

L'HL est une néoplasie caractérisée par l'accumulation et la prolifération clonale dans les tissus de cellules ayant les caractéristiques phénotypiques de la cellule de Langerhans, soit CD1a+, CD207+, PS100+, mêlées à des cellules inflammatoires. La plupart des HL ont une activation de la voie des MAP kinases. Plus de la moitié portent la mutation activatrice de *BRAF*^{V600E} et 25 % ont une mutation de *MAP2K1*, codant pour MEK1, ces 2 mutations étant exclusives [4]. Ces mutations activatrices, en particulier *BRAF*^{V600E}, dans cette voie de signalisation qui régule la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire, sont également retrouvées dans d'autres types de néoplasies, notamment dans certains mélanomes.

On a longtemps pensé que les cellules de l'HL dérivait de la CL de l'épiderme en raison de leur phénotype commun avec présence de granules de Birbeck. Or, on a récemment montré chez des patients atteints d'HL avec mutation *BRAF*^{V600E}

que les cellules CD34+ de la moelle osseuse de ces patients avaient la même mutation [5]. Ces résultats suggèrent fortement que l'HL est une maladie du système hématopoïétique dérivant d'un progéniteur myéloïde aberrant ayant acquis une mutation.

Par ailleurs, chez l'adulte, on observe des associations entre HL et autres néoplasies ayant un précurseur commun, à savoir d'autres histiocytoses comme la maladie d'Erdheim-Chester ou des hémopathies (leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphoïde aiguë, leucémie chronique myélomonocytaire et lymphomes B et T), pouvant se manifester avant, pendant ou après l'HL [6].

Le diagnostic repose sur les manifestations cliniques et radiologiques associées à l'examen histopathologique. Chez le sujet de plus de 15 ans, l'incidence est de 1 cas/million/an. Elle peut affecter tous les organes mais les principaux sont, tous âges confondus, l'os (80 %), la peau (33 %) (**fig. 1**) et l'hypophyse (25 %). Les autres organes sont le foie, la rate, la moelle osseuse, les poumons, les ganglions et le système nerveux central. L'histiocytose pulmonaire est fortement associée au tabac. Le type d'organe atteint et l'extension de la maladie varient en fonction de l'âge. Ainsi,



Fig. 1 : Atteinte vulvaire d'une histiocytose langerhansienne. Infiltration du capuchon clitoridien et des petites lèvres accompagnée de papules blanchâtres plus ou moins érosives (©Dr C. de Belilovsky).

les HL avec atteinte osseuse surviennent chez des patients plus jeunes que celles avec atteinte pulmonaire.

Les manifestations cliniques vont des formes mono-tissulaires pouvant régresser spontanément à des formes disséminées létales. Chaque organe peut être intéressé isolément ou en association avec d'autres organes. Les organes chez lesquels l'atteinte spécifique peut entraîner le décès sont appelés "organes à risque" (OR). Les principaux OR sont le système hématologique, la rate et le foie. Le poumon n'est plus considéré comme un OR car son atteinte n'est pas associée à une évolution défavorable.

Le consortium européen Euro-histio-net a divisé l'HL en 2 grands groupes :

- l'HL monosystémique (uni- ou multifocale);
- l'HL multisystémique, avec ou sans atteinte d'un OR [7].

Cette classification permet de guider la prise en charge thérapeutique. Entre 30 à 40 % des patients développent des séquelles permanentes, en particulier un diabète insipide, un déficit de l'hormone de croissance ou, plus rarement, un pan-hypopituitarisme. Une atteinte neurologique, tumorale ou dégénérative, est présente dans environ 20 à 50 % des cas. Sa présence en association à un diabète insipide semble plus fréquente chez les patients ayant une mutation de *BRAF* que chez ceux qui sont *BRAF wild type*.

La thérapeutique n'est pas codifiée et comporte l'association d'une prise en charge chirurgicale et d'une chimiothérapie. Toutefois, la découverte des mutations de *BRAF* a changé la stratégie thérapeutique, en particulier dans les formes réfractaires dont les traitements par inhibiteurs de *BRAF* et/ou de *MEK* ont nettement amélioré le pronostic. Par conséquent, la recherche de mutations somatiques est désormais systématique.

Cette mutation de *BRAF^{V600E}* peut être objectivée en immunohistochimie avec

l'anticorps VE1 spécifique de la mutation ou par le séquençage de l'ADN. Dans le cas d'une autre mutation, l'activation de la voie des MAP kinases peut être démontrée par immunohistochimie en recherchant l'expression de phospho-Erk et/ou de Cyclin D1, leur positivité conduisant à rechercher d'autres mutations que la mutation *BRAF^{V600E}*.

2. Maladie d'Erdheim-Chester

La MEC, décrite sous le nom de granulomatose lipéide en 1930 par Erdheim et Chester, est une forme grave d'histiocytose avec atteinte viscérale. Elle est rare mais son incidence a nettement augmenté ces dernières années. Longtemps considérée comme une HNL en raison de son phénotype histiocytaire CD1a-, elle est dorénavant classée dans le même groupe que les histiocytoses langerhansiennes (groupe L) car elle comporte, comme elles, des mutations clonales intéressantes des gènes de la voie des MAP kinases dans la très grande majorité des cas et s'accompagne d'une HL dans 20 % des cas [4, 8]. On observe des mutations activatrices de *BRAF^{V600E}* chez plus de la moitié des patients et d'autres mutations dans la voie des MAP kinases (*MAP2K1*, *ARAF*, *NRAS* et *KRAS*) ainsi que des translocations intéressantes *BRAF*, *ALK* et *NTRK1*. Par ailleurs, 11 % des patients présentent une mutation activatrice de *PIK3CA*.

La MEC atteint principalement l'homme avec un âge moyen de 55 ans. La survie à 5 ans est de 70 %. Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique (phénotype de cellules macrophagiques) corrélé à la présentation clinique et radiologique. Il s'agit d'une maladie systémique et presque tous les organes peuvent être affectés. L'atteinte osseuse est presque constante et les patients présentent souvent comme principal signe de la maladie des douleurs osseuses. La scintigraphie osseuse est hautement évocatrice de la maladie, démontrant une fixation intense et symétrique de la partie distale des os longs des membres inférieurs et plus rare-

ment supérieurs. L'atteinte cardiovasculaire est également très fréquente, avec une infiltration péri-aortique. Comme dans l'HL, les patients peuvent présenter une atteinte neurologique tumorale ou neurodégénérative.

L'atteinte cutanée est présente chez environ 25 % des patients. Elle peut être au premier plan et révéler la maladie. Les manifestations les plus fréquentes sont les lésions à type de xanthelasma, de couleur jaune ou brun-gris, souvent bilatérales et symétriques, parfois circonscrites autour de l'œil. Le canthus interne est la topographie préférentielle. Les autres lésions observées sont moins spécifiques à type de plaques de couleur rouge-brun sur le tronc ou les membres, de lésions papulo-nodulaires ou tumorales, et rarement de lésions diffuses pouvant aller jusqu'à une érythrodermie (**fig. 2**) [9]. Une atteinte muqueuse est possible, surtout génitale. Le diagnostic différentiel de ces lésions cutanées inclut le xanthelasma/xanthome plan, le xanthogranulome nécrobiotique et les autres histiocytoses.

De nombreux traitements ont été essayés incluant les corticoïdes, les agents cytotoxiques et les immunosuppresseurs. De très grands progrès ont été obtenus grâce à l'utilisation de l'interféron α permettant une survie prolongée, et, plus récemment, d'inhibiteurs de *BRAF*, en particulier le vemurafenib, ou/et d'inhibiteurs de *MEK*. Un protocole comportant une association d'un inhibiteur de la voie mTOR-AKT (sirolimus) associé à de la prednisone semble également



Fig. 2 : Lésion mimant un xanthelasma dans le cadre d'une maladie d'Erdheim-Chester (©Dr H. Kützner).

I Revues générales

permettre de stabiliser les lésions dans certains cas [10].

3. Histiocytose indéterminée

Cette forme d'histiocytose très rare est caractérisée par son phénotype de cellules dendritiques CD68+, CD1a+, PS100+, CD207- (les cellules ne contiennent pas de granules de Birbeck dans leur cytoplasme). En fait, elle a longtemps été considérée comme une entité très floue et certains mettaient en doute sa réelle existence. Ce sont, ici encore, les progrès de la génétique tumorale qui ont permis de la considérer comme une entité à part entière. Elle est désormais incluse dans le groupe L des histiocytoses [4] car certaines d'entre elles présentent une mutation de *BRAF*^{V600E} et d'autres une translocation entre *NCOA2* et *ETV3*.

Les lésions intéressent essentiellement la peau. Cliniquement, elles se manifestent sous la forme de papules et/ou de nodules sur la tête, le dos, l'aine et les extrémités (fig. 3) mais épargnant les paumes et plantes. Dans certains cas peut exister une atteinte faciale confluente pouvant donner un faciès



Fig. 3 : Histiocytose Indéterminée. Lésions multiples papulo-nodulaires violacées (©Pr J.-F. Émile).

léonin. Ces lésions sont souvent très affichantes [11] mais restent localisées à la peau. Toutefois, reconnaître une histiocytose indéterminée est important car elle peut s'accompagner d'une autre maladie hématologique telle qu'une leucémie myélomonocytaire chronique et peut même en être la première manifestation. Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique.

L'évolution est variable avec des rémissions spontanées dans certains cas. Les autres cas ont été diversement traités dans la littérature par de la photothérapie (PUVA ou UVB), par chimiothérapie, thalidomide...

Les histiocytoses du groupe C (cutanéomuqueuses)

Dans ce groupe sont incluses de nombreuses entités très variées dans leur présentation clinique, de pathogénèse le plus souvent inconnue. Ce sont des histiocytoses non langerhansiennes (HNL), c'est-à-dire qu'elles ont en commun un phénotype CD68+, CD163+, CD1a-, CD207-, FXIIIa+ ou FXIIIa-. Certaines d'entre elles peuvent être associées à une atteinte systémique majeure. La plupart d'entre elles ne semblent pas clonales.

Si chez l'enfant la très grande majorité des cas d'HNL se résume aux xanthogranulomes, chez l'adulte c'est beaucoup plus complexe. Ces 20 dernières années, plusieurs classifications ont été proposées, essentiellement basées sur leur phénotype clinique, histologique et immunologique, sans qu'aucune ne paraisse totalement satisfaisante [1].

C'est la classification de Weitzman qui est la plus couramment utilisée. Les maladies sont classées selon que leur atteinte cutanée est isolée ou associée à une atteinte systémique et leur phénotype de type xanthogranulome, c'est-à-dire exprimant le facteur XIIIa, ou non (tableau I).

Leur diagnostic repose classiquement sur la prise en compte de l'aspect clinique (âge de survenue, nombre et siège prédominant des lésions), de l'aspect histologique (aspect des cellules prédominantes : en verre dépoli, avec empéripolèse, fusiforme...), des données de l'imagerie, de la présence ou non de manifestations extracutanées (atteinte rhumatologique de la réticulohistiocytose multicentrique, diabète insipide du xanthome disséminé), de l'évolution, et parfois également de la biologie.

Histiocytoses non langerhansiennes cutanées	
Famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Xanthogranulome juvénile ● Xanthogranulome adulte ● Réticulohistiocytome solitaire ● Histiocytose bénigne céphalique ● Histiocytose éruptive généralisée (fig. 4) ● Histiocytose mucineuse progressive (fig. 5) ● Histiocytose nodulaire progressive (fig. 6)
Hors famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie de Rosai-Dorfman-Destombes cutanée solitaire
Histiocytoses non langerhansiennes avec atteinte systémique majeure	
Famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Xanthome disséminé (fig. 7)
Hors famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Réticulohistiocytose multicentrique (fig. 8) ● Xanthogranulome nécrobiotique (fig. 9)

Tableau I : Histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses.



Fig. 4 : Histiocytose éruptive généralisée. Multiples lésions papuleuses (©Pr F. Cambazard).



Fig. 5 : Histiocytose mucineuse progressive. Lésions papuleuses bilatérales et symétriques du dos des mains (©Dr V. Pallure).

Toutefois, en pratique, de nombreux cas sont difficiles à étiqueter de façon précise en raison soit de chevauchements d'une entité avec une autre, soit d'une progression d'une forme vers une autre forme (par exemple, histiocytose bénigne céphalique se transformant en histiocytose éruptive généralisée ou histiocytose éruptive généralisée se transformant en histiocytose progressive nodulaire) ou même de formes hybrides HL/HNL [12].

Enfin, il apparaît de plus en plus clairement que l'analyse cytologique est rarement d'une grande aide. En effet, l'histiocyte "en verre dépoli" décrit comme typique de la réticulohistiocytose peut très bien se rencontrer dans un XG ou même un autre type d'histiocytose, l'histiocyte avec empéripolèse de phénotype PS100+ donné comme caractéristique de la maladie de Rosai-Dorfman-Destombes (MRDD) se voit relativement fréquemment dans les XG, les histiocytes fusiformes de l'histiocytose nodulaire progressive peuvent également s'observer dans les XG ou d'autres types d'histiocytoses. Par ailleurs, et surtout, l'aspect des cellules et leur phénotype FXIIIa ou non varient très souvent au cours du temps selon que la lésion est récente ou ancienne, soumise à différents facteurs environnementaux...



Fig. 6 : Histiocytose nodulaire progressive. Gros nodules confluent du visage donnant un aspect léonin (©Pr L. Requena).



Fig. 7 : Xanthome disséminé. Multiples petites papules roses symétriques, confluent en plaques, aux plis des coudes (©Pr O. Sanguenza).



Fig. 8 : Réticulohistiocytose multicentrique. Multiples papules couleur chair sur le bord externe du doigt (©Pr A. Aouba).



Fig. 9 : Xanthogranulome nécrobiotique. Plaques jaune-orangé périorbitaires (©Pr D. Bessis).

I Revues générales

POINTS FORTS

- L'histiocytose langerhansienne est une néoplasie clonale avec des mutations activatrices intéressant des gènes de la voie des MAP kinases au même titre que la maladie d'Erdheim-Chester. C'est une maladie du système hématopoiétique dérivant d'un progéniteur myéloïde aberrant ayant acquis la mutation *BRAF*^{V600E} ou une autre mutation.
- L'HL est divisée en 2 grands groupes : l'HL monosystémique (uni- ou multifocale) et l'HL multisystémique, avec ou sans atteinte d'un organe à risque (système hématologique, rate et foie).
- La maladie d'Erdheim-Chester est une forme grave d'histiocytose avec atteinte viscérale dont l'incidence a nettement augmenté ces dernières années. L'atteinte cutanée peut être au premier plan et révéler la maladie.
- L'histiocytose indéterminée, caractérisée par une atteinte cutanée souvent très affichante esthétiquement, est une entité à part entière.
- De nets progrès thérapeutiques ont été obtenus dans les formes graves d'HL ou dans la MEC grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de *BRAF* ou/et de *MEK*. Par conséquent, la mutation de *BRAF*^{V600E} et/ou l'activation de la voie des MAP kinases doivent être systématiquement recherchées dès le début de la maladie.

Dans la nouvelle classification [4], le réticulohistiocytome solitaire est classé dans la famille du XG car considéré comme une variété de XG, la maladie de Rosai-Dorfman-Destombes dans sa forme uniquement cutanée est séparée de la forme classique avec atteinte ganglionnaire qui est classée dans le groupe R, car plutôt considérée comme une lésion réactionnelle d'origine inconnue. Aucune mutation n'a encore été décrite alors qu'un cas avec mutation de *BRAF* a été rapporté dans une forme avec atteinte ganglionnaire [13].

Il est probable que les progrès des connaissances en génétique moléculaire permettront dans un proche avenir l'émergence d'une nouvelle classification des HNL.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEITZMAN S, JAFFE R. Uncommon Histiocytic disorders: the non-Langerhans Cell Histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer*, 2005;45:256-264.
2. HAROCHE J, COHEN-AUBART F, ROLLINS B *et al*. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*, 2017;18:e113-125.
3. Working Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*, 1987;1:208-209.
4. EMILE JF, ABLA O, FRAITAG S *et al*. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*, 2016;127:2672-2681.
5. BERRES ML, LIM KP, PETERS T *et al*. *BRAF*-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*, 2014;211:669-683.
6. PAPO M, DIAMOND EL, COHEN-AUBART F. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2017;130:1007-1013.
7. HAUPT R, MINKOV M, ASTIGARRAGA I *et al*. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*, 2013;60:175-184.
8. HAROCHE J, COHEN-AUBART F, ROLLINS B *et al*. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*, 2017;18:e113-125.
9. CHASSET F, BARETE S, CHARLOTTE F *et al*. Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features in a monocentric series of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:513-520.
10. GIANFREDO D, NICASTRO M, GALETTI M *et al*. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood*, 2015;126:1163-1171.
11. CHEN Q, LEE JS, LIANG MW *et al*. Indeterminate cell histiocytosis in a Chinese patient with progressive and extensive nodular lesions and mixed indeterminate cell and macrophage-monocyte lineage. *J Cutan Pathol*, 2018;45:428-433.
12. SHEN WC, CHANG LIAO NF, LIN TY *et al*. Co-existence of Langerhans cell histiocytosis and reticulohistiocytosis with initial presentation of skull lesions: A case report. *J Cutan Pathol*, 2019;46:62-66.
13. FATOBENE G, HAROCHE J, HELIAS-RODZIWICZ Z *et al*. *BRAF* V600E mutation detected in a case of Rosai-Dorfman disease. *Haematologica*, 2018;103:e377.

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



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 procuration qui a été décrit avec la pomme, le kiwi, l'arachide, etc. Le diagnostic est avant tout basé sur l'interrogatoire et la clinique. Le DAM permet de différencier sensibilisation et allergie, d'estimer la sévérité de l'allergie et d'évaluer les risques de persistance du SAO. L'éviction permet le plus souvent d'éviter les symptômes mais, dans certains cas, une ITA peut être envisagée.

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 infirmières. 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

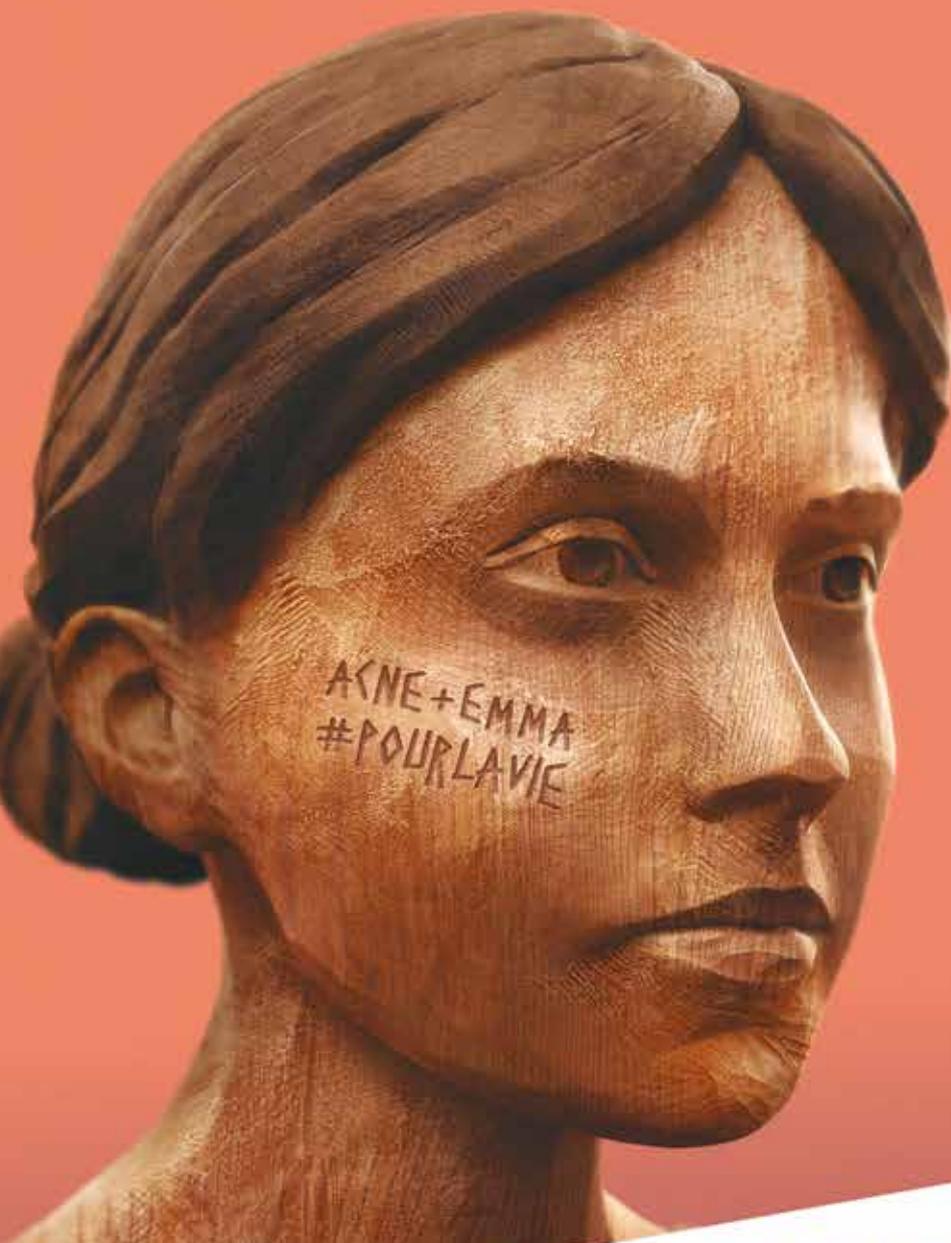
Inscription

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



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