Mensuel
Février 2020

réalités

n° 289

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Fiche de dermoscopie n° 14

Actualités des mastocytoses

Prise en charge d'une mélanonychie chez l'enfant

Une lésion grisâtre de l'ongle

Le lichen oral : diagnostic et prise en charge

Revue de presse : sous les feux de l'actualité

www.realites-dermatologiques.com

La FMC du dermatologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

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

Prix Galien 2019

OBJECTIFS PARTAGÉS

BIEN-ÊTRE RETROUVÉ

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.(1) DUPIXENT® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.(2)

1er anticorps monoclonal entièrement humain qui inhibe spécifiquement les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, deux cytokines majeures dans le mécanisme de la dermatite atopique.

Pour une information complète, se reporter au résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® disponible sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ou en flashant le QR code :

DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter la Fiche d'Information Thérapeutique.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

IL : interleukine

1. Résumé des caractéristiques du produit DUPIXENT® (dupilumab).
2. HAS. Avis de la commission de la transparence DUPIXENT® (dupilumab) s- 11 juillet 2018.

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

DUPIXENT® (dupilumab) Injection 300mg

SANOFI GENZYME

700002754/10/2019 - VISA N° 19/07/64627916/PM/012

16es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

Jeudi 15 et vendredi 16 octobre 2020

Palais des Congrès – Versailles

Jeudi 15 octobre 2020

Épigénétique et génétique

Pr Smaïl Hadj-Rabia

Dermatoses infantiles systémiques

Dr Maryam Piram

Vendredi 16 octobre 2020

La main en dermatologie

Prs Camille Francès et Philippe Berbis

Possibilité d'inscription sur www.jird.info

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

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 : 1er trimestre 2020

Sommaire

Février 2020

n° 289

Fiche pratique

5 **Fiche de dermoscopie n° 14**
L. Thomas

Revues générales

12 **Le lichen oral : diagnostic et prise en charge**
J.-C. Fricain

20 **Actualités des mastocytoses**
C. Bulai Livideanu, M. Severino-Freire, M. Negretto, F. Jendoubi, C. Paul

28 **Mini-atlas de pathologie vulvaire**
C. De Belilovsky

33 **Prise en charge d'une mélanonychie chez l'enfant**
I. Zaraa, S. Goettmann

Peau et médecine légale

39 **Une lésion grisâtre de l'ongle**
S. Kornfeld-Lecanu

Étude clinique

41 **Une nouvelle option thérapeutique dans le mélasma**
E. Amsler

Immunologie pour le praticien

44 **Les kinases de type JAK, l'immunité et le dermatologue**
O. Dereure

Congrès

47 **Psoriasis : les différentes facettes de la maladie**
Compte rendu rédigé par E. Brenaut

Revue de presse

50 **Sous les feux de l'actualité**
P. Berbis

Un bulletin d'abonnement est en page 27.

Image de couverture
©Africa Studio@shutterstock.

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 14

Cas clinique

Il s'agit d'une femme de 57 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Elle n'a jamais vécu outremer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle est à 80 % intérieure et ses loisirs ensoleillés sont modérés. Elle a été opérée il y a 1 an et demi d'un mélanome du tronc de 1,5 mm d'épaisseur avec ganglion sentinelle négatif et fait depuis l'objet d'une surveillance semestrielle régulière. Elle consulte "en urgence", très inquiète suite à l'apparition brutale depuis 5 ou 6 jours d'une petite lésion noire du flanc gauche (***fig. 1***). La lésion a grossi très rapidement, elle est spontanément sensible et devient nettement douloureuse à la pression. La patiente ne se souvient pas d'une lésion précessive dans cette topographie. Le pansement qu'elle a placé dessus est très légèrement taché de sérosité. La consultation d'images sur des sites internet "sur le mélanome" lui fait craindre une métastase ou un nouveau mélanome et son médecin traitant lui a laissé entendre que cette hypothèse était "*malheureusement assez vraisemblable*".

À l'examen, la lésion mesure près de 3 mm de diamètre, elle est palpable avec un aspect "croûteux" sur un bord. Elle se situe à environ 10 cm de la cicatrice de reprise élargie du mélanome ***(fig. 1, flèche violette***)

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

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

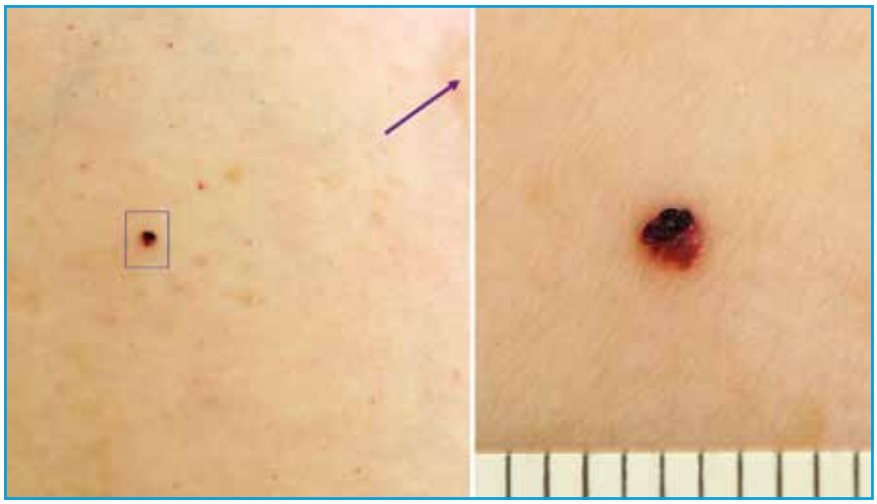


Fig. 1.

Fig. 2.

Fiche pratique

Solution

1. Quel est votre diagnostic ? (***fig. 3***)

Cette lésion est unique et cliniquement pigmentée, elle survient brutalement dans un contexte d'antécédent de mélanome et la suspicion clinique de métastase, voire de second primitif, est légitime d'autant qu'il existe une probable ulcération cutanée (saignement mineur et croûte). L'examen dermoscopique objective un patron sacculaire et aucun signe en faveur d'une lésion mélanocytaire habituelle. Elle présente toutefois l'association de la couleur noire (*black*) et de la couleur bleu-violet (*blue*) : la règle bleu + noir = malin (*blue and black* ou "*BB rule*") connaît ici son exception puisque ce tableau clinico-dermoscopique est en faveur d'un hémangiome (ou d'un angiokératome, la dermoscopie ne peut faire la différence) thrombosé.

Fig. 3.

2. Quelle est votre proposition de prise en charge ?

La lésion sera retirée sous anesthésie locale, sans marge, principalement pour rassurer la patiente, et l'examen histopathologique confirmera le diagnostic d'hémangiome thrombosé. La surveillance de la patiente sera poursuivie en raison de son antécédent de mélanome mais aucun nouvel événement n'a été observé chez elle depuis 8 années.

Commentaires

Sur la dermoscopie en polarisation + immersion (***fig. 4***), on observe :
– des images de plages arrondies ou ovalaires ("saccules") homogènes/sans structure juxtaposées et très bien limitées (***triples flèches vertes***) ;
– elles sont volontiers séparées par des espaces plus clairs (***doubles traits jaunes***), aplatissent leur contours au contact les unes des autres et se juxtaposent en formant des angles plus ou moins fermés (***angles rouges***) ;
– leur couleur est homogènement rouge, noire ou bleu-violet (***flèches blanches et cartouches de couleur correspondante***) ;
– on n'observe ni globule brun, ni stries pigmentées, ni réseau pigmenté ;
– l'ensemble définit le patron sacculaire caractéristique des hémangiomes et angiokératomes ;
– la présence de saccules noirs évoque un phénomène de thrombose, ici partielle, de la lésion avec une couleur noire franche ("*plus noir que noir*" disait Al. Kopf de New York qui ne connaissait cependant probablement pas Coluche !). Il s'agit de l'exception la plus fréquente à la "règle BB" (*blue and black*) qui est, dans les autres cas, très évocatrice d'un mélanome en phase de croissance verticale qu'il s'agisse d'un MN (mélanome nodulaire) vrai ou d'un autre histotype de mélanome devenu pseudo-nodulaire (*cf. fiche à venir "Le patron nodulaire*).

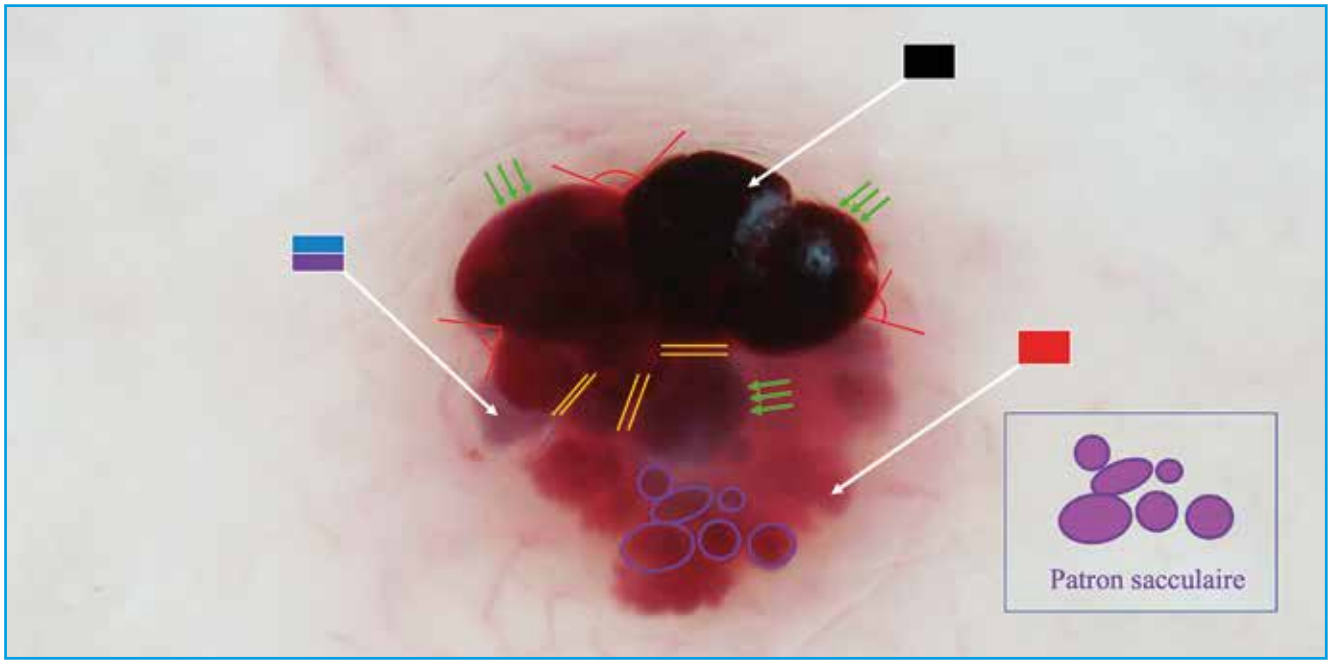


Fig. 4.

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Lilly

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT** du symposium organisé dans le cadre du 34e congrès de la **FFFCEDV**

Jeudi 12 mars 2020
de 12h30 à 14h00
– Salle Rhône 3A –

Crédit photo : ©SDI Productions@gettyimages.com

De l'hôpital à la ville : situations cliniques dans le psoriasis

■ **Introduction :** CITY-PSO : méthodologie et résultats de l'étude
(Présentée par le Dr Jean-Michel AMICI)

■ **Cas cliniques :**

- Switch inter- ou intra-classe : quels choix thérapeutiques ?
(Présenté par le Dr Morad LAHFA)
- Interruption et reprise de biothérapies : quelle efficacité ?
(Présenté par le Dr Marc PERRUSSEL)
- Atteintes des localisations particulières et rhumatismes psoriasiques : quels traitements ? (Présenté par le Dr Jean-Michel AMICI)

■ **Questions/réponses et conclusion**
(Animées par les Drs Jean-Michel AMICI, Morad LAHFA et Marc PERRUSSEL)

Cette retransmission sera accessible sur le site :
https://lilly.realites-dermatologiques.com
La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

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

Lilly France 24 Boulevard Vital Bouhot - CS 50004 - 92521 Neuilly-sur-Seine - Cedex.(FRANCE)
Tel : 01 55 49 34 34 - Fax : 01 41 44 02 47 - www.lilly.frS.A.S au capital de 375 713 701 € - 609 849 153 R.C.S. Nanterre.

PP-LI-FR-0145 - Février 2020 © Lilly - Tous droits de reproduction réservés.

Fiche pratique

Le patron dermoscopique sacculaire

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

La dermoscopie reflète l'anatomie, les propriétés optiques de la peau et des chromophores qui y sont inclus, c'est ainsi que la présence de mélanine dans la peau ou les annexes va composer des patrons dermoscopiques pigmentés qui ont été abordés dans les 11 premières fiches de cette série. Mais il existe d'autres chromophores naturels dans la peau qui ont aussi une traduction dermoscopique. L'hémoglobine intracellulaire (dans les globules rouges circulants) apparaîtra rouge en dermoscopie alors qu'elle sera violette, brune ou noire en position extracellulaire, notamment en cas de thrombose.

Trois types vasculaires peuvent être observés en dermoscopie :
– des néo-vaisseaux présents dans le stroma des tumeurs, le plus souvent malignes, constituant les patrons vasculaires atypiques abordés dans la *fiche n° 12* ;
– les vaisseaux naturels papillaires ou sous-papillaires de la peau qui apparaîtront dilatés et bien souvent déformés au voisinage d'une tumeur ou d'un processus pathologique et qui ont fait l'objet de la *fiche n° 13* ;
– des vaisseaux proprement tumoraux ou malformatifs dans les angiomes, angiokératomes et autres lésions de nature vasculaire qui font l'objet de la présente fiche.

Technique dermoscopique

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

Le chromophore étant intravasculaire et les vaisseaux partiellement compressibles, l'examen dermoscopique devra s'attacher à modifier le moins possible les structures vasculaires soit en n'exerçant aucune pression (dermoscopie sans contact et en lumière polarisée), soit, en dermoscopie de contact, en exerçant le moins de contrainte mécanique possible sur la lésion en utilisant un gel d'immersion épais type gel d'échographie (non coloré) ou gel hydroalcoolique suffisamment visqueux (Purel).

En outre, certaines de ces lésions étant papuleuses, il faudra, en immersion, prêter une attention particulière à la pression exercée par l'outil sur la zone la plus en relief afin de ne pas y masquer les signes vasculaires.

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

Le patron sacculaire

Le patron sacculaire (***fig. 2, 3, 4 et 5***) est habituellement facile à reconnaître : il est composé de "saccules", des plages arrondies, ovalaires ou polycycliques bien limitées de couleur homogène rouge (hémangiome capillaire ou "point rubis"), bleu-violet (hémangiome veineux et angiokératomes de tous types). Les plages ou "saccules" sont le plus souvent juxtaposés, leurs contours s'aplatissant au contact les uns des autres, tout en respectant en général un espace plus clair entre eux. Le terme métaphorique de "lagon bleu"

Fig. 5.

(*blue lagoon*) était parfois utilisé en langue anglaise pour les définir mais il n'a pratiquement jamais été employé en français. Le patron sacculaire est typique des hémangiomes et angiokératomes superficiels.

Il est impossible de distinguer hémangiome capillaire (dermique) et angiokératome (intraépidermique) sur la base de l'examen dermoscopique, toutefois la position plus profonde intradermique de certains saccules se traduit par des limites moins nettes (zones périphériques sur la ***figure 5***). C'est d'ailleurs une règle générale en dermoscopie : les objets à limite nette sont superficiels (ouvertures pseudo-comédoniennes, ulcérations, télangiectasies arborescentes, etc.) alors que les éléments profonds (globules bruns, plages bleues sans structure, etc.) ont des contours plus flous.

L'hémangiome ou l'angiokératome thrombosé

De par sa présentation clinique spectaculaire, l'hémangiome thrombosé est un diagnostic différentiel clinique parfois très difficile du mélanome, et notamment du mélanome dit nodulaire (MN) (***fig. 1, 6, 7 et 8***). L'examen dermoscopique montre alors un patron sacculaire avec des saccules noirs extrêmement sombres parfois associés, comme dans le cas introductif, à des saccules rouges et/ou bleu-violet. C'est la seule situation où la "règle BB" (*blue and black*), qui suggère de suspecter un mélanome si la couleur bleue et la couleur noire sont associées dans une même lésion, ne s'applique pas (***fig. 2, 3, 4 et 6***). Avec l'évolution, la lésion peu s'ulcérer en partie ou se remanier, ce qui rend le diagnostic parfois impossible du fait de la disparition des saccules (***fig. 7, 8 et 9***).

Les situations plus inhabituelles

1. Malformations vasculaires superficielles étendues

Lorsqu'elles sont superficielles, certaines malformations vasculaires peuvent pré-

Fig. 6.

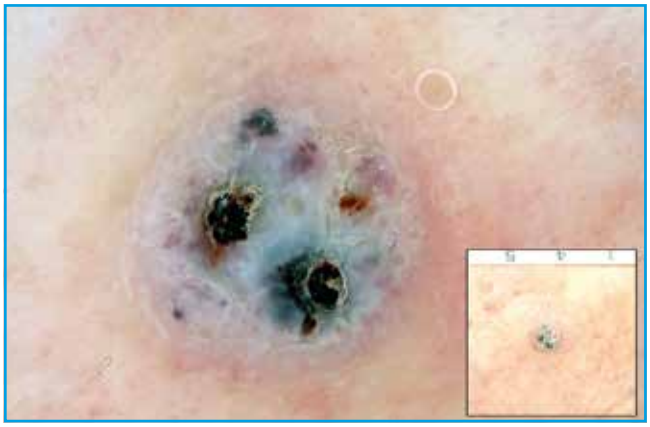


Fig. 7.

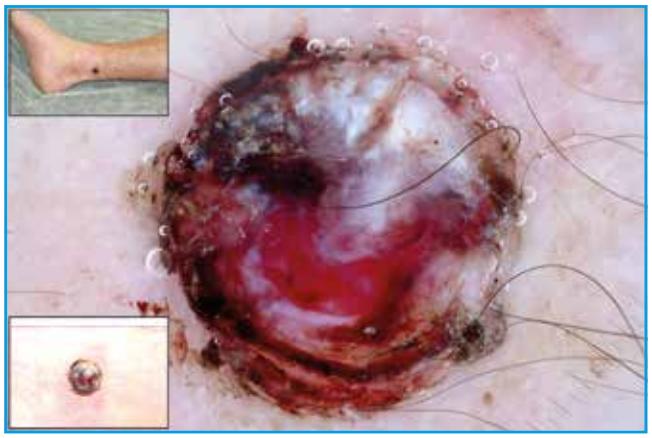


Fig. 8.

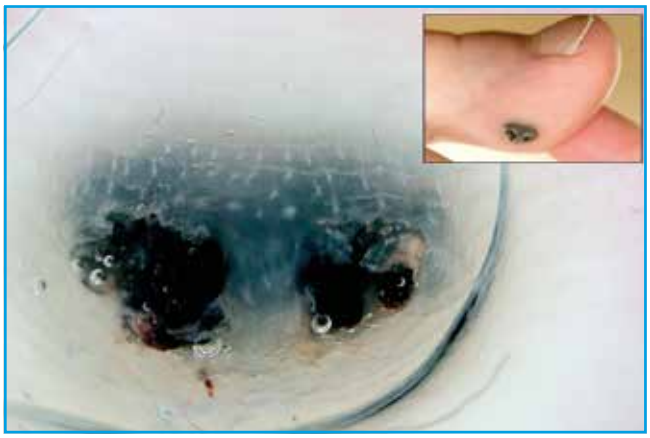


Fig. 9.

Fiche pratique

senter des images sacculaires, comme dans l'angiome dit "serpigineux" de Hutchinson (***fig. 10***). Pour certains auteurs, la présence de saccules bien limités, traduisant la topographie superficielle de la lésion, serait prédictive d'une meilleure efficacité des traitements par laser vasculaire. En revanche, tous s'accordent sur la valeur de l'examen dermoscopique avant/après pour évaluer l'efficacité de ces traitements.

2. Collisions pathologiques

Il n'est pas rare d'observer la présence d'un hémangiome capillaire au sein d'une lésion de toute autre nature et singulièrement dans les nævus pigmentaires de tous types en particulier sur le tronc. Leur patron sacculaire est toutefois aisément reconnaissable (***fig. 11***) et il est bien rare que la question d'une dégénérescence sous la forme d'un mélanome achromique soit évoquée.

3. Formes topographiques

>>> En zone acrale

Deux écueils sémiologiques peuvent être rencontrés : l'épaisseur de la couche cornée peut rendre plus flous les contours des saccules (***fig. 9***) et, dans les malformations vasculaires superficielles, les saccules ont le plus souvent une disposition sur les crêtes des dermatoglyphes pouvant parfois mimer un patron pigmentaire parallèle des crêtes (*cf. fiche n° 9*) qui restent toutefois de la couleur rouge de l'oxyhémoglobine ou bleue de la carboxyhémoglobine (***fig. 12***) et seule leur thrombose peut poser de réelles difficultés diagnostiques.

>>> En zone muqueuse

Les lacs sanguins (dits "séniles") des lèvres peuvent être cliniquement trompeurs mais leur patron sacculaire, le plus souvent bleu-violet, à contours toutefois plus flous que sur le reste de la peau, permet de les reconnaître (***fig. 13***).

>>> Sur le lit de l'ongle

Les hémangiomes capillaires présentent également des contours plus flous

Fig. 10.

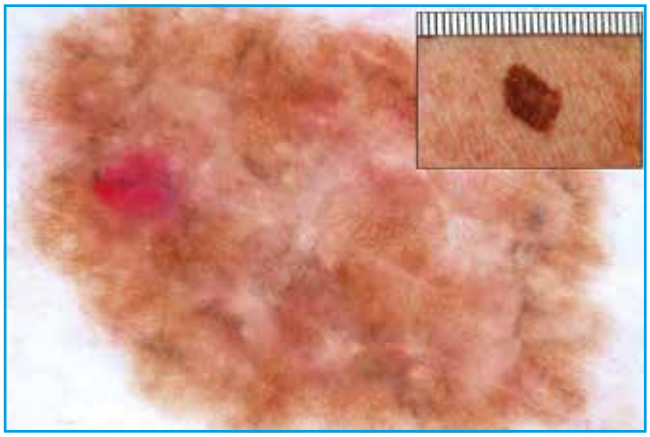


Fig. 11.

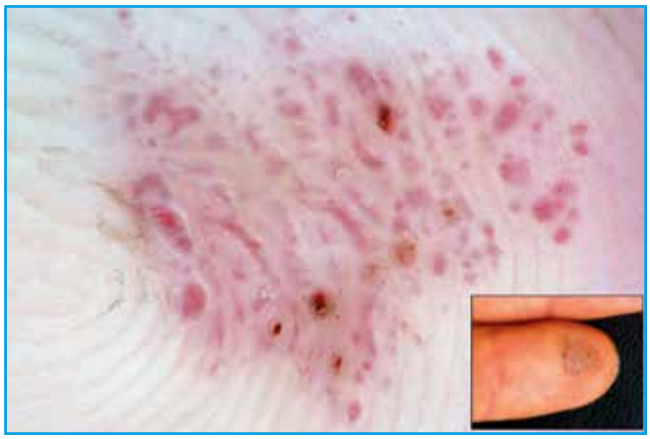


Fig. 12.

Fig. 13.

POINTS **FORTS**

- Le **patron dermoscopique sacculaire** est constitué de plages bien limitées juxtaposées rouges, bleu-violet ou noires.
- Il est clairement évocateur d'une lésion vasculaire superficielle de type **hémangiome capillaire** ou **angiokératome.**
- En cas de **thrombose complète ou partielle,** les saccules ont une **couleur noire homogène extrêmement sombre** qui **peut s'associer à la couleur bleue d'autres saccules** sans avoir de signification maligne.
- Certaines **formes topographiques** acrales, muqueuses ou unguéales sont à connaître de même que la possibilité de **collisions pathologiques,** en particulier avec des nævus.
- Certains hémangiomes thrombosés, soit du fait de leur **grande taille,** soit du fait de leur **diagnostic retardé,** sont tellement remaniés que leur **diagnostic différentiel avec un mélanome nodulaire ou métastatique est impossible** sans examen histologique.

et peuvent être confondus avec des tumeurs glomiques (***fig. 14***).

4. Lésions diagnostiquées plus tardivement ou de grande taille

Lorsque le diagnostic d'hémangiome capillaire thrombosé est réalisé plus tardivement, la nécrose partielle de l'épiderme, l'inflammation et le processus de cicatrisation dermo-épidermique vont aboutir à la création d'images trompeuses où l'on reconnaît à peine le patron sacculaire et où l'on voit de la dépigmentation pseudo-cicatricielle, des lignes blanches et brillantes, des vaisseaux atypiques, du purpura et des ulcérations (***fig. 7***). Certains cas sont clairement indistinguables d'un mélanome nodulaire ou métastatique (***fig. 8***) et leur exérèse pour examen anatomopathologique est impérative.

Fig. 14.

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

Revues générales

Le lichen oral : diagnostic et prise en charge

RÉSUMÉ : Le lichen oral est une pathologie polymorphe qui recouvre de nombreuses lésions élémentaires pouvant correspondre à différents stades d'évolution du lichen. Il existe des formes idiopathiques et des formes induites de lichen oral. Le traitement des formes induites repose le plus souvent sur le traitement de la cause et le traitement des formes idiopathiques est symptomatique. Le traitement de 1re intention du lichen oral est la corticothérapie locale mais les formes sévères ou diffuses peuvent nécessiter un traitement par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs systémiques.

J.-C. FRICAIN
Service de Chirurgie orale,
Unité médicale de pathologies des muqueuses et douleurs oro-faciales, CHU de Bordeaux ;
Université de Bordeaux, U1026 Inserm.

Le lichen oral est une maladie complexe de par :
– le cadre nosologique qui reste confus ;
– la diversité des lésions élémentaires qui évoluent avec l'activité du lichen ;
– l'ubiquité des localisations associées ;
– les modalités thérapeutiques dont la plupart ne sont pas fondées sur la preuve.

Cadre nosologique du lichen plan : lichen plan oral et réactions lichénoïdes

Le terme lichen oral est un terme générique qui peut correspondre à 3 entités distinctes : le lichen plan oral (LPO), les lésions lichénoïdes orales (LLO) et les lésions lichénoïdes orales induites (LLOI) (***tableau I***) [1].

>>> Le LPO est défini par Van der Meij[2] par des critères cliniques et histologiques qui doivent être présents :
– critères cliniques : lésions d'aspect réticulé bilatérales et symétriques. Les lésions érosives, atrophiques, bulleuses ou en plaques ne sont acceptées comme formes cliniques de LPO qu'en présence de lésions réticulées ailleurs sur la muqueuse ;
– critères histopathologiques : infiltrat cellulaire lymphocytaire en bande limité à la partie superficielle du chorion, signes de "dégénérescence liquéfiante" de l'assise épithéliale basale, absence de dysplasie épithéliale.

>>> La LLO est une lésion dont l'aspect clinique et histologique ressemble plus ou moins fidèlement à un lichen plan.

Lichen oral	Aspects cliniques	Aspects histopathologiques	Facteur inducteur
LPO	Typique	Typique	Non
LLO	Typique	Compatible	Non
	Compatible	Typique	Non
	Compatible	Compatible	Non
LLOI	Typique	Compatible	Oui
	Compatible	Typique	Oui
	Compatible	Compatible	Oui
	Typique	Typique	Oui

Tableau I : Synthèse des définitions de LPO, de LLO et de LLOI.

TRAITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE EN PRÉSENCE DE COMÉDONS ET DE NOMBREUSES PAPULES ET PUSTULES

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 atteint 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 nodulo-kystique 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.[2]

(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 labellisées par la HAS le 10 juin 2015

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

GALDERMA

DS TERRES DU SUD 19/01/64950392/PM/001 - EPI185F

Revues générales

>>> La LLOI est une LLO qui s'améliore et/ou disparaît après élimination du facteur inducteur (contact, médicamenteux, systémique).

En pratique, la distinction entre LPO et LLO a peu d'intérêt car la prise en charge est similaire : elle repose sur le traitement des symptômes et la surveillance de l'absence de transformation maligne. En revanche, les LLOI doivent être individualisées car la suppression du facteur inducteur entraîne une amélioration ou une disparition des lésions. Il faut distinguer les lésions lichénoïdes orales de contact (LLOIC), les lésions lichénoïdes secondaires à la prise d'un médicament (LLOIM) et les lésions lichénoïdes secondaires à une maladie systémique (LLOIS).

>>> Les LLOIC doivent être suspectées lorsqu'il existe un contact direct entre un matériau de restauration dentaire (amalgame le plus souvent) et la lésion. La suspicion est renforcée quand des *patch tests* ont été réalisés et qu'ils sont positifs pour le matériau incriminé (mercuriels le plus souvent [3].

>>> Les LLOIM doivent être suspectées devant la prise de médicaments fréquemment inducteurs (inhibiteurs de *checkpoint* ou imatinib), un lichen résistant au traitement associé à la prise d'un médicament potentiellement inducteur (diagnostic de 2nde intention), l'apparition d'un lichen dans les mois qui suivent l'introduction d'un médicament [1, 4-5] ;

>>> Les LLOIS doivent être suspectées dans 2 situations principales : l'apparition d'un lichen au cours d'une maladie/syndrome dont les LLOIS font partie du tableau clinique habituel (maladie du greffon contre l'hôte, syndrome de Good) ou la suspicion d'une hépatite C. Dans les pays où l'hépatite C est élevée ou en cas de facteur de risque individuel (toxicomanie, rapport sexuel avec une personne à risque, IST, exposition au sang, acte médical invasif), une sérologie de l'hépatite C doit être prescrite en présence de lésions de lichen oral [6-8].

Enfin, il existe des formes frontières entre le lichen et d'autres pathologies telles que le lichen plan pemphigoïde, la stomatite ulcérative chronique, la gingivite à plasmocyte, le lupus. Ces formes particulières ne seront pas abordées dans cet article.

Formes cliniques du lichen oral

Les lésions de lichen oral peuvent être associées à des lésions de lichen de la peau, d'autres muqueuses (génitales, anales, œsophage et rarement les conjonctives de l'œil), du cuir chevelu et des ongles. Le siège de prédilection du lichen oral est les joues en raison du phénomène de Koebner mais toutes les régions de la muqueuse buccale peuvent être atteintes. On différentie les formes cliniques du lichen oral en fonction des lésions élémentaires. En revanche, les lésions élémentaires ne permettent pas de différentier le LPO des LLO/LLOI.

1. Lichen oral kératosique

La lésion élémentaire la plus typique du LO est une kératose réticulée (***fig. 1***). Cependant, l'aspect de la kératose varie en fonction de l'ancienneté du LO. Au stade de début, le LO est caractérisé par des papules kératosiques en pointillés qui finissent par se rejoindre pour former un réseau (stries de Wickman) (***fig. 1***). La forme clinique du LO kératosique ancien est une lésion leucoplasiforme (***fig. 2***). Dans ce cas, le diagnostic est orienté par l'histoire de la maladie qui révèle la présence de lésion de lichen en lieu et place de la lésion leucoplasiforme. Sur la langue, le LO peut d'emblée former des plaques (***fig. 3***). Le lichen plan kératosique est rarement algique. Les formes cliniques kératosiques caractérisent le LO quiescent.

Fig. 1 : Papules et stries kératosiques de la joue caractéristiques d'un LPO.

Fig. 2 : Plaque leucoplasiforme secondaire à un LPO ancien.

Fig. 3 : LPO de la langue : kératose en plaque formée par la coalescence des papilles filiformes.

2. Lichen oral érythémateux

L'érythème est en général associé aux autres lésions élémentaires du lichen (***fig. 4***). Le lichen plan érythémateux est généralement douloureux.

3. Lichen oral érosif

Si l'appellation lichen plan buccal érosif est commune, les véritables formes érosives sont rares (***fig. 5***). En effet, l'infiltrat inflammatoire étant localisé au niveau de la membrane basale, on observe

le plus souvent un décollement à ce niveau, ce qui laisse le conjonctif à nu et se traduit sur le plan clinique par une ulcération. Par ailleurs, l'érosion est souvent une lésion fugace en bouche du fait des traumatismes répétés qui induisent une ulcération. Une forme clinique particulière est la gingivite "érosive" ou "desquamative" (***fig. 6***). Cette forme de gingivite est sans rapport avec une infection bactérienne. Contrairement à cette dernière, l'inflammation est souvent située à distance du collet des dents, respecte souvent la papille et a tendance à s'étendre vers la gencive kératinisée et la muqueuse libre. La gingivite "érosive" peut être associée à un lichen vulvaire (syndrome vulvo-gingival).

Fig. 4 : LLO kératosique et érythémateuse de la face dorsale de langue.

Fig. 5 : Gingivite érythémateuse due à une LLO s'étendant jusqu'à la muqueuse libre.

Fig. 6 : LLO érosive gingivo-jugale. Notez la présence de discrètes plaques de kératose en marge de l'érosion.

4. Lichen oral ulcéré

Les formes ulcérées de lichen plan buccal sont douloureuses. Elles peuvent être uniques ou multiples (***fig. 7***). Elles sont en général associées à des formes kératosiques et érythémateuses. Des granulomes secondaires peuvent se former sur les ulcérations. Cette forme de lichen est douloureuse.

5. Lichen oral bulleux

La forme bulleuse du lichen plan buccal (***fig. 8***) est rare car les bulles éclatent rapidement pour laisser place à une ulcération post-bulleuse.

6. Lichen oral pigmenté

Une pigmentation de la muqueuse buccale peut s'observer au cours du lichen plan. La muqueuse prend une teinte variant du brun clair au noir foncé (***fig. 9***). Cette pigmentation est secondaire à une décharge pigmentaire post-inflammatoire dans le chorion.

Fig. 7 : Ulcération jugale associée à un érythème et des lésions kératosiques typiques de LPO.

Fig. 8 : Lichen oral bulleux.

Fig. 9 : Lichen oral pigmenté.

7. Lichen oral atrophique :

Il est caractérisé par un amincissement de l'épithélium, la muqueuse apparaît comme lustrée (***fig. 10***). Parfois, des bandes scléreuses sont palpables, notamment au niveau des joues. Des lésions pigmentées peuvent s'y associer. Le plus souvent, la réaction inflammatoire a disparu et il s'agit d'un état post-lichénien. La douleur semble dans ce cas plus liée à l'atrophie tissulaire qu'à la réaction inflammatoire.

Fig. 10 : Lichen oral atrophique.

Revues générales

8. Lichen oral transformé

Environ 1 à 3 % des lésions de lichen oral seraient susceptibles de dégénérer en carcinome épidermoïde (***fig. 11***). Une transformation maligne doit être suspectée face à une ulcération persistante, une zone érythroplasique ou devant l'apparition d'une néoformation tissulaire (***fig. 12 et 13***). Des transformations en carcinome verruqueux (***fig. 14***) ou leucoplasie proliférative verruqueuse peuvent s'observer (***fig. 15***).

Fig. 11 : Carcinome épidermoïde développé sur des lésions de lichen plan.

Fig. 12 : Carcinome épidermoïde développé sur des lésions de lichen plan.

Fig. 13 : Carcinome épidermoïde développé sur des lésions de lichen plan.

Fig. 14 : Carcinome verruqueux développé sur des lésions de lichen plan.

Fig. 15 : Leucoplasie proliférative verruqueuse développée sur des lésions de lichen oral.

Modalités thérapeutiques

1. Conduite à tenir face à un lichen plan oral ou une lésion lichénoïde orale

Le lichen plan buccal est une maladie chronique, difficile voire impossible à éradiquer dans de nombreux cas. Une des explications pourrait résider dans la présence de processus irritatifs chroniques liés à la flore, à la présence des dents, prothèses, matériaux d'obturation dentaires divers, et à la mastication et phonation. À titre prophylactique, il conviendra donc systématiquement de réduire au maximum les facteurs irritatifs locaux et de faire de l'éducation thérapeutique à l'hygiène bucco-dentaire (brossage des dents de la gencive vers les dents pendant 3 minutes 2 fois par jour avec un dentifrice non irritant et consultation chez le dentiste au moins une fois par an) [9-10].

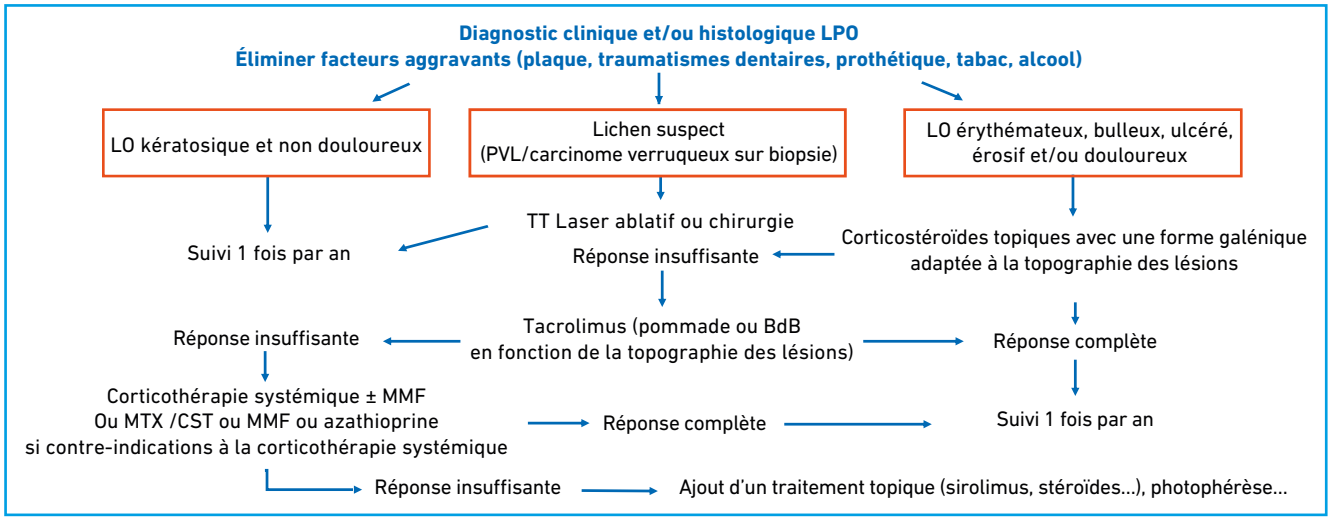


Fig. 16 : Arbre décisionnel thérapeutique du LO. MTX : méthotrexate ; MMF : mycophénolate mofétil ; CST : corticostéroïde ; BdB : bain de bouche.

LE PSORIASIS en pratique…

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
a le plaisir de vous convier à la retransmission **en direct**
de la webconférence interactive **“Le psoriasis en pratique…”**
de **LEO Pharma**

Jeudi 26 mars 2020, de 20 h 45 à 22 h

- **Quand les situations particulières gênent : cas cliniques**
  Drs Pierre-André Bécherel (Antony) et Sandra Ly (Gradignan)
- **Quand les comorbidités s’en mêlent**
  Dr Ziad Reguiaï (Reims)
- **Améliorer la gestion du patient psoriasique entre la ville et l’hôpital**
  Dr Marc Perrussel (Rennes)
- **Débat interactif**

https://leopso1.realites-dermatologiques.com
Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser en direct des questions aux experts

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

Crédit photo : ©Hriana@shutterstock.com

Revues générales

Le traitement du lichen plan est essentiellement symptomatique et n'a le plus souvent qu'un effet suspensif. Il dépend de la lésion élémentaire et de sa distribution dans la cavité buccale, et de la présence ou non de douleurs. En 1re ligne thérapeutique, on retiendra la corticothérapie locale dont la forme galénique variera en fonction de la topographie du LO (***fig. 16***).

• *Lichen oral kératosique*

Cette forme clinique est le plus souvent asymptomatique. Elle ne nécessite pas de traitement particulier, en revanche une surveillance annuelle est requise.

• *Lichen oral érythémateux, bulleux, érosif, ulcéré*

Ces lichens sont en général algiques et nécessitent un traitement dont le choix de la forme galénique dépendra de l'étendue et de la localisation des lésions :
– crèmes quand les lésions sont localisées (éviter le gel qui se dilue trop facilement et la pommade difficile à appliquer car trop grasse) ;
– sprays pour les lésions postérieures ;
– comprimés à laisser fondre pour les lésions du plancher buccal ou vestibulaires ;
– bains de bouche pour les lésions diffuses ;
– injection sous-lésionnelle pour une lésion unique de la joue, de la langue ou de la lèvre.

On privilégiera les traitements locaux par corticoïde en 1re intention et immunosuppresseur en 2nde intention. Généralement, on préconise en 1re intention un traitement à base de clobétasol en crème pour les lésions localisées et à base de prednisolone en bains de bouche (20 mg/60 mL) pour les lésions diffuses. Une application 2 à 3 fois par jour pendant 2 mois est prescrite. En cas d'échec, du tacrolimus en pommade (0,1 %) ou en bain de bouche (1 mg/100 mL d'eau) à appliquer 2 à 3 fois par jour pendant 2 mois est utilisé. Ensuite, le patient est réévalué pour adapter le traitement.

POINTS **FORTS**

- Le lichen oral revêt des formes cliniques idiopathiques (lichen plan oral typique et lésions lichénoïdes non induites) et des formes secondaires (lésions lichénoïdes induites par un médicament, un matériau dentaire ou une maladie générale).
- Le traitement du lichen oral idiopathique est plus suspensif que curatif.
- Le traitement du lichen oral idiopathique repose sur la corticothérapie locale en 1re intention.
- Les traitements de 2e intention sont principalement le tacrolimus topique et la corticothérapie systémique.
- Les traitements de 3e intention sont le micophénolate mofétil, les antipaludéens de synthèse, la ciclosporine, le méthotrexate.
- Le traitement des lésions lichénoïdes induites repose sur la suppression de la cause et/ou sur la corticothérapie locale.

Parfois, au niveau des joues ou de la langue, une injection sous-lésionnelle de 40 mg de triamcinolone retard est utilisée à raison d'une injection tous les 15 jours pendant 3 à 4 semaines. De façon plus anecdotique, d'autres traitements locaux ont été proposés : rétinoïdes, sirolimus, ciclosporine, pimecrolimus.

Pour les atteintes diffuses sévères (œsophagienne) ou résistantes aux traitements précédents, une corticothérapie orale de longue durée, associée ou non à un traitement immunosuppresseur (micophénolate mofétil), doit être envisagée. De façon plus anecdotique, d'autres traitements systémiques sont utilisés : rétinoïdes, méthotrexate, hydroxychloroquine, azathioprine, anti-TNF.

• *Lichen oral atrophique*

Il n'existe pas réellement de traitement efficace du lichen plan buccal atrophique qui doit être considéré comme une séquelle de l'inflammation chronique. Une surveillance est préconisée.

• *Lichen plan suspect de PVL ou carcinome verruqueux*

Après avoir réalisé une biopsie pour s'assurer de l'absence de transformation carcinomateuse, un traitement ablatif à la lame ou au laser CO_2 doit être réalisé car ces lésions finissent toujours par se transformer en carcinome épidermoïde.

2. Conduite à tenir face à une lésion lichénoïde orale induite

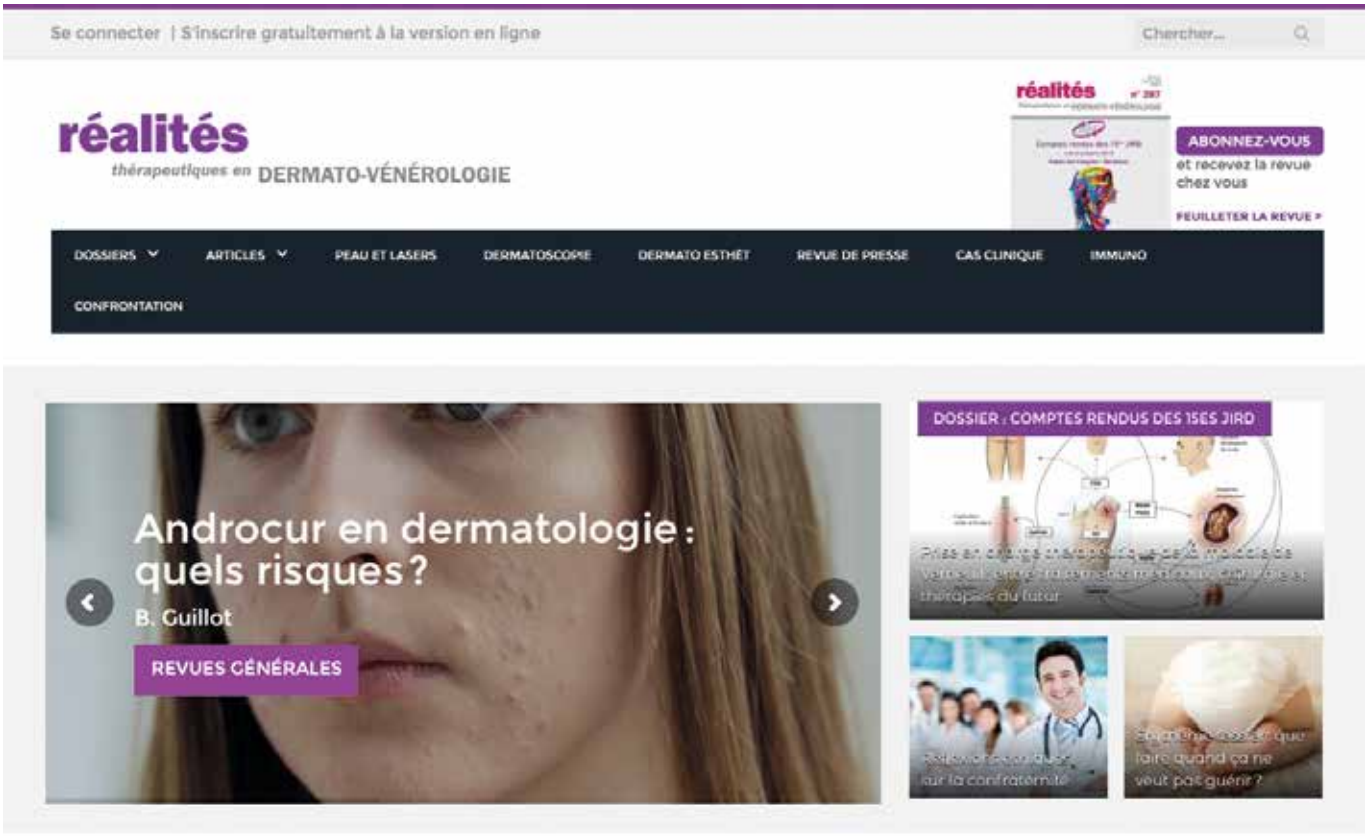
Le traitement des LLOIS est identique au traitement du lichen oral avec, en plus, la prise en charge de la maladie causale. Le traitement des LLOIM repose sur l'arrêt du médicament. Quand cet arrêt ne présente pas un rapport bénéfice/risque favorable (ex. : inhibiteurs de *check-point*) le traitement des lésions lichénoïdes est identique à celui du LO. Dans le cas de LLOIC, le remplacement des restaurations dentaires est réalisé quand le matériau incriminé est l'amalgame. En cas de suspicion de couronnes dentaires métalliques ou céramiques, le rapport bénéfice/risque doit être évalué avec le dentiste traitant. En cas d'impossibilité de dépose des matériaux dentaires, le traitement est identique à celui du LO.

BIBLIOGRAPHIE

1. Recommandations du Groupe d'Étude de la Muqueuse Buccale (GEMUB) pour la prise en charge du lichen oral (publication en cours).
2. Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions A prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003;96:164-171.
3. Issa Y, Brunton PA, Glenny AM *et al.* Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004;98:553-565.
4. Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017;73:1523-1537.
5. Hwang SJ, Carlos G, Wakade D *et al.* Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD) 1 therapy in patients with metastatic melanoma: A single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:455-461.e1.
6. Fricain JC, Sibaud S, Hafian H *et al.* Les manifestations orales de la réaction du greffon contre l'hôte. *Ann Dermatol Venerol*, 2005;132(12 Pt 1): 1017-1025.
7. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Dis*, 2010;16:601-612.
8. Alaizari NA, Al-Maweri SA, Al-Shamiri HM *et al.* Hepatites C virus infections in oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Aust Dent J*, 2016;61:282-287.
9. Husein-El Ahmed H, Gieler U, Steinhoff M. Lichen planus: a comprehensive evidence-based analysis of medical treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:1847-1862.
10. Gupta S, Ghosh S, Gupta S. Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. *Oral Dis*, 2017;23:1029-1042.

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

www.realites-dermatologiques.com



+ riche + interactif + proche de vous

Revues générales

Actualités des mastocytoses

RÉSUMÉ : Certains articles publiés ces dernières années nous permettent de mieux comprendre la physiologie du mastocyte, la cellule responsable de la mastocytose. Ces derniers temps, la classification de la mastocytose systémique a été optimisée, les critères diagnostiques de la mastocytose cutanée améliorés et la mastocytose cutanée isolée mieux caractérisée. Des données concernant certains traitements pour améliorer le quotidien des patients atteints de cette pathologie rare ont également été publiées.

Ce travail a pour but de faire une synthèse de la littérature concernant le mastocyte et la mastocytose afin d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de cette pathologie.

C. BULAI LIVIDEANU, M. SEVERINO-FREIRE, M. NEGRETTO, F. JENDOUBI, C. PAUL
Centre de référence des mastocytoses, TOULOUSE ;
Département de Dermatologie, CHU de TOULOUSE.

La mastocytose, une pathologie déjà décrite en 1869 par Nettleship et Tay, est une maladie rare et orpheline due à l'accumulation et/ou la prolifération des mastocytes anormaux [1]. Depuis 1977 (Kimura *et al.*), nous savons que le mastocyte dérive de progéniteurs hématopoïétiques produits par la moelle osseuse [2] et plus précisément des cellules souches pluripotentes CD34+ [3]. Cependant, en 2018, une équipe française a démontré que les mastocytes pouvaient être obtenus à partir de la graisse humaine sous-cutanée [4].

Il est bien connu que les mastocytes sont des cellules riches en granules qui sont libérées schématiquement en 3 phases [5] :
– une phase précoce et immédiate de dégranulation correspondant à un relargage d'histamine, tryptase, TNFα, protéases, héparine, médiateurs préformés et stockés dans les granules d'une durée d'environ 1 heure ;
– une phase intermédiaire de relargage de médiateurs néoformés tels que les leucotriènes et les prostaglandines débutant 3 heures après, d'une durée de 6 à 12 heures ;
– une phase tardive de libération de cytokines et d'autres médiateurs néoformés, débutant 6 heures après, s'étendant sur 12 à 48 heures et aboutissant au recrutement d'un infiltrat inflammatoire.

Cependant, en 2016, nous avons appris que cette dégranulation est différente selon le facteur activant le mastocyte : avec des grands granules, lentement libérés et entraînant une réaction sévère, soutenue par une stimulation IgE médiée, et des petits granules, rapidement libérés et entraînant une anaphylaxie légère et transitoire après l'activation *via* le récepteur MRGPRX2 [6]. Le mastocyte a la capacité d'adapter la taille de ses granules extériorisés selon le facteur stimulant, phénomène ayant un effet clinique direct avec un phénotype d'anaphylaxie différent.

En 2018, Espinosa et Valitutti ont publié un article présentant plusieurs facteurs immunologiques pouvant activer et faire dégranuler les mastocytes comme des antigènes liés à d'autres cellules qui entraînent une dégranulation polarisée des mastocytes en direction de la cellule de stimulation, un processus appelé synapse dégranulatoire dépendant des anticorps. [7]. Une activation et une dégranulation polarisée peuvent aussi se produire après la stimulation par *Toxoplasma gondii* opsonisé, le synapse dégranulatoire dépendant des anticorps conduisant à la destruction du parasite [7].

Critères diagnostiques

La mastocytose a été considérée comme une pathologie cutanée chez l'enfant et systémique chez l'adulte. Depuis 2001, la mastocytose est divisée en 3 formes : la mastocytose cutanée, la mastocytose systémique (MS) et la leucémie mastocytaire [8]. En 2008, cette pathologie a été incluse dans le groupe des hémopathies myéloprolifératives [9] et le sarcome mastocytaire a été ajouté à la classification des mastocytoses. En 2016, la classification des mastocytoses a été modifiée avec la séparation de la forme *smouldering* (*bordeline*) de la forme indolente [10] et l'inclusion de la leucémie mastocytaire dans le groupe mastocytose systémique. La dernière classification internationale des mastocytoses est résumée dans le ***tableau I***. Bien que la notion de mastocytose systémique avancée n'apparaisse pas dans la dernière classification internationale des mastocytes, il s'agit d'une notion trouvée de plus en plus dans la littérature de spécialité. La MS avancée inclut la mastocytose systémique agressive, la mastocytose systémique associée à une autre hémopathie néoplasique et la leucémie mastocytaire [11].

Les critères diagnostiques de mastocytose systémique et les critères de classification de diverses formes systémiques (*findings B* et *findings C*) ont été définis en 2001 et n'ont pas été modifiés depuis. Cependant, 3 autres outils pour le diagnostic de la mastocytose systémique ont été décrits depuis cette date : le statut mutationnel du *KIT* dans le sang et dans la peau, et le taux de la tryptase médullaire [12-14].

Les critères diagnostiques de MS et de classification de diverses formes systémiques sont regroupés dans les ***tableaux II, III et IV***.

Concernant l'atteinte cutanée liée à l'infiltrat mastocytaire, appelée mastocytose cutanée, elle a été initialement décrite par Nettleship et Tay en 1869.

Critère diagnostique	Anomalie biologique
Critère majeur	Présence d'infiltrats denses multifocaux (au moins 2 amas) d'au moins 15 mastocytes dans une biopsie de moelle osseuse et/ou dans d'autres tissus extra-cutanés
Critères mineurs	1. Sur frottis médullaire ou BOM plus de 25 % des mastocytes de l'infiltrat sont fusiformes ou de morphologie atypique, avec un noyau bi- ou multilobé
	2. Expression anormale de CD2 et/ou CD25 par les mastocytes de la moelle osseuse ou d'autres organes extra-cutanés
	3. Présence d'une mutation du codon 816 du gène *KIT*
	4. Taux de tryptase sérique ≥ 20 ng/mL

Tableau II : Critères OMS 2016 de diagnostic de la mastocytose systémique.

Catégories	Sous-variantes	Critères de diagnostic
Mastocytose cutanée (MC)	MC maculopapuleuse, MC diffuse Mastocytome	Pas d'implication systémique
Mastocytoses systémiques (MS)	MSI	Pas de critères B ou C La majorité des patients sont des adultes
	MS *bordeline*	Présence de 2 critères B
	MS-AHM	Classiquement associée à un syndrome myélodysplasique ou à une myéloprolifération néoplasique Plus rarement à une leucémie myéloproliférative ou à un lymphome
	MSA	Défaillance d'organe(s) secondaire à l'infiltration mastocytaire massive (1 critère C) : – insuffisance médullaire – insuffisance hépatique avec ascite – splénomégalie avec hypersplénisme – ostéolyses et fractures pathologiques – atteinte du tractus digestif avec malabsorption et amaigrissement
	Leucémie mastocytaire	Mastocytes atypiques > 10 % de mastocytes circulants ou > 20 % de mastocytes sur le myélogramme
Sarcome à mastocytes		Tumeur maligne rare+++ Mastocytes atypiques

Tableau I : Classification OMS 2016 des mastocytoses. MSI : mastocytose systémique indolente ; MS-AHM : mastocytose associée à une autre hémopathie maligne ; MSA : mastocytose systémique agressive.

Revues générales

Findings B	Manifestation clinique
1. Grande masse mastocytaire	BOM > 30 % des cellules sont des mastocytes groupés ou non en agrégats et/ou tryptase sérique > 200 µg/L
2. Dysplasie médullaire	Signes de dysplasie des autres lignes hématopoïétiques mais sans arguments diagnostiques pour une autre hémopathie néoplasique (NFS normale)
3. Organomégalie	Hépatosplénomégalie sans anomalie d'organe et/ou adénopathies

Table III : *Findings B :* 2 critères sont nécessaires pour retenir le diagnostic de mastocytose systémique *bordeline*.

Findings C	Manifestation clinique
Anomalie de la moelle due à l'infiltrat mastocytaire	≥ 1 cytopénie(s) définie(s) par PNN < 1,0 × 109/L, hémoglobine <10 g/dL et/ou plaquettes < 100 × 109/L
Hépatomégalie avec altération de la fonction d'organe	Ascite et/ou HTAP
Atteinte oseusse	Lésion ostéolytique avec ou sans fracture pathologique
Splénomégalie	Splénomégalie
Malabsorption avec perte de poids	Infiltrat mastocytaire gastro-intestinal

Tableau IV : Critères C : définissent une mastocytose systémique agressive. HTAP : hypertension artérielle pulmonaire.

En 1997, Ackerman définissait des critères anatomocliniques pour la mastocytose cutanée télangiectasique appelée *telangiectasia macularis eruptiva perstans* [15]. Courant 2001, Wolff *et al.* décrivaient les diverses formes de mastocytose cutanée [16] et, en 2008, le groupe international a éliminé la forme télangiectasique de la classification des mastocytoses cutanées [9]. En 2007, Valent *et al.* publient des critères diagnostiques de mastocytose cutanée en définissant un *cut-off* du nombre des mastocytes dermiques à 20/champ au 40 X [17], la forme télangiectasique de mastocytose ne répondant souvent pas à ce critère mineur du diagnostic de la mastocytose cutanée [18]. En 2016, il a été démontré que le nombre des mastocytes dermiques différait au sein de la même lésion selon la coupe histologique analysée [19]. Toujours en 2016, ces critères diagnostiques de mastocytose cutanée ont été modifiés au niveau international, en regroupant les critères histologiques d'Ackerman et Valent, et en définissant le critère histologique de mastocytose cutanée comme une augmentation du nombres de mastocytoses dermiques sans proposer de *cut-off* [20].

Ainsi, la classification des mastocytoses cutanées de 2016 individualise 3 formes : la mastocytose cutanée maculopapuleuse (***fig. 1 et 2***), la mastocytose cutanée diffuse (***fig. 3***) et le mastocytome cutané (***fig. 4***). La forme télangiectasique n'a donc pas été réintégrée dans la classification des mastocytoses cutanées lors de cette nouvelle classification

Fig. 1 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse pigmentaire.

Fig. 2 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse non pigmentaire et télangiectasique.

Fig. 3 : Mastocytose cutanée diffuse.

Fig. 4 : Mastocytome cutané chez l'adulte.

La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION

Reso vous invite
à la retransmission
en direct
de la première édition
de **SpeedOccitanie**
Jeudi 5 mars 2020
de 20 h 30 à 22 h.

SPEED OCCITANIE

Programme scientifique

Comité scientifique : Dr Céline Girard, Dr Valérie Pallure et Dr François Maccari

- **Verneuil et antibiothérapie : faut-il changer nos habitudes thérapeutiques ?**
  Dr Céline Girard, Montpellier.
- **Comment prendre en charge le prurigo dans l'atopie ?**
  Dr Roland Viraben, Toulouse.
- **Le visage rouge de l'atopique**
  Dr Michel Dandurand, Nîmes.
- **Lupus : quoi de neuf dans les antipaludéens de synthèse ?**
  Pr Didier Bessis, Montpellier.
- **Biothérapies dans le psoriasis : tous concernés !**
  Dr Valérie Pallure, Perpignan.
- **Psoriasis palmoplantaire : quoi d'autre après les topiques ?**
  Dr Anouck Lamoureux, Montpellier.
- **Urticaire chronique spontanée sous biothérapies : que faire quand ça va mal ? Que faire quand ça va bien ?**
  Dr Jean-Luc Bourrain, Montpellier.

Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser **en direct** vos questions aux experts.

Retransmission accessible sur le site :
https://speedoccitanie.realites-dermatologiques.com

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel des laboratoires NOVARTIS **et** DUCRAY LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La mastocytose cutanée isolée chez l'adulte est rare et concerne 15 % de patients.
- Une tryptase sérique < 20 µg/L ou normale ne permet pas d'éliminer une mastocytose systémique.
- Le taux de tryptase médullaire et le statut mutationnel du *KIT* cutané sont deux outils permettant de différencier la mastocytose cutanée isolée de la mastocytose systémique.
- La mastocytose systémique est une cause d'ostéoporose et peut entraîner une baisse rapide de la densité osseuse.
- L'omalizumab permet le contrôle des symptômes d'activation mastocytaire notamment de type anaphylaxie.
- La midostaurine est un traitement pour la mastocytose systémique avancée.

internationale. En échange, depuis, plusieurs articles classifient la mastocytose cutanée maculopapuleuse comme pigmentaire (antérieurement appelée urticaire pigmentaire) et non pigmentaire (incluant la forme antérieurement appelée télangiectasique mais aussi une autre forme qui a le phénotype cutané d'une urticaire pigmentaire mais de couleur érythémateuse non pigmentée) (***fig. 5***) [13].

Habituellement la mastocytose cutanée se présente selon des lésions à distribution symétrique et bilatérale. Cependant, des cas de mastocytose unilatérale ont été déjà décrits (***fig. 6***) [21] comme par ailleurs des cas de mastocytose avec atteinte génitale (***fig. 7***) [22].

Fig. 5 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse non pigmentaire et non télangiectasique.

Il faut attendre 2018-2019 pour confirmer que la mastocytose cutanée isolée – définie comme une atteinte cutanée sans aucun critère de mastocytose systémique – est identifiée chez 15 à 17 % des patients adultes [13, 23, 24], soit une fréquence relativement faible. Courant 2019, on apprend que la mastocytose cutanée isolée peut être différenciée à l'aide du statut mutationnel du *KIT* cutané et du taux de la tryptase médullaire sans qu'il soit nécessaire d'avoir recours à la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire [13]. De plus, en analysant notre base de données, nous identifions plus de 25 % des patients adultes avec une mastocytose cutanée et un taux de tryptase sérique < 20 µg/L ayant une mastocytose systémique associée. 15 % des patients adultes avec une mastocytose systémique associée à une mastocytose cutanée ont même un taux de tryptase sérique normale.

Fig. 6 : Mastocytose cutanée maculopapuleuse unilatérale.

Fig. 7 : Mastocytose maculopapuleuse de la muqueuse génitale.

Concernant les symptômes d'activation mastocytaire associés à la mastocytose, certains peuvent être tellement sévères qu'ils en deviennent handicapants pour les patients. Certains de ces symptômes d'activation mastocytaire, tels que le choc anaphylactique et l'arrêt cardiaque, mettent en jeu le pronostic vital des patients [25, 26]. D'autres symptômes d'activation mastocytaire un peu moins connus par les dermatologues sont de plus en plus reportés chez les patients atteints de mastocytose : il s'agit des symptômes neurologiques, psychiatriques, cognitifs et/ou des troubles sexuels [27].

La principale comorbidité associée à la mastocytose systémique est l'ostéoporose, fait connu depuis quelques années [28]. En 2019, il a été démontré que l'ostéoporose était une comorbidité de la MS mais pas de la mastocytose cutanée isolée, et que la densité osseuse diminuait de façon significative et rapide (12 à 24 mois) chez plus de 55 % des patients atteints de MS [13].

Traitements symptomatique et cytoréducteur

Le traitement des mastocytoses est divisé en traitement symptomatique, destiné à contrôler les symptômes d'activation

mastocytaire, et en traitement cytoréducteur, destiné à contrôler la masse mastocytaire.

>>> Le traitement symptomatique fait appel depuis longtemps à des antihistaminiques anti-H1 et anti-H2, stabilisateurs de membrane mastocytaire et antileucotriènes pour les symptômes d'activation mastocytaire cutanés, digestifs, urinaires et pulmonaires [29]. Pour les symptômes d'activation mastocytaire cutanés, les dermatologues ont l'habitude d'utiliser aussi la photothérapie. En 2017, Brazzelli *et al.* publient un article montrant une efficacité similaire de la puvathérapie et de la photothérapie UVB-TL01 pour les symptômes d'activation mastocytaire cutanés [30]. Cependant, le caractère transitoire de l'amélioration des symptômes cutanés [30] et la fréquence plus importante de mélanome chez les patients atteints de mastocytose [31] en limitent la prescription.

Ces dernières années, plusieurs articles ont rapporté une amélioration relativement importante de certains symptômes d'activation mastocytaire comme les symptômes cutanés, digestifs, respiratoires, anaphylactiques sous omalizumab [32]. Évidemment, une étude comparative en double aveugle serait souhaitable afin de confirmer l'efficacité de cet anticorps monoclonal anti-IgE sur les symptômes d'activation mastocytaire.

Fig. 8 : Évolution de la mastocytose maculopapuleuse sous midostaurine. **A :** avant le traitement ; **B :** à 6 mois du traitement.

En ce qui concerne l'atteinte osseuse ostéoporotique, certains schémas thérapeutiques ont été publiés : l'interféron α associé au pamidronate [33] et/ou le dénosumab [34].

Quant aux symptômes d'activation mastocytaire, voire l'amélioration de l'atteinte cutanée, un article a été publié en 2018 concernant l'efficacité de l'hydroxychloroquine, un traitement très bien connu des dermatologues [35].

>>> Parmi les traitements cytoréducteurs, la première thérapie utilisée était l'interféron α qui permet un contrôle des symptômes d'activation mastocytaire et

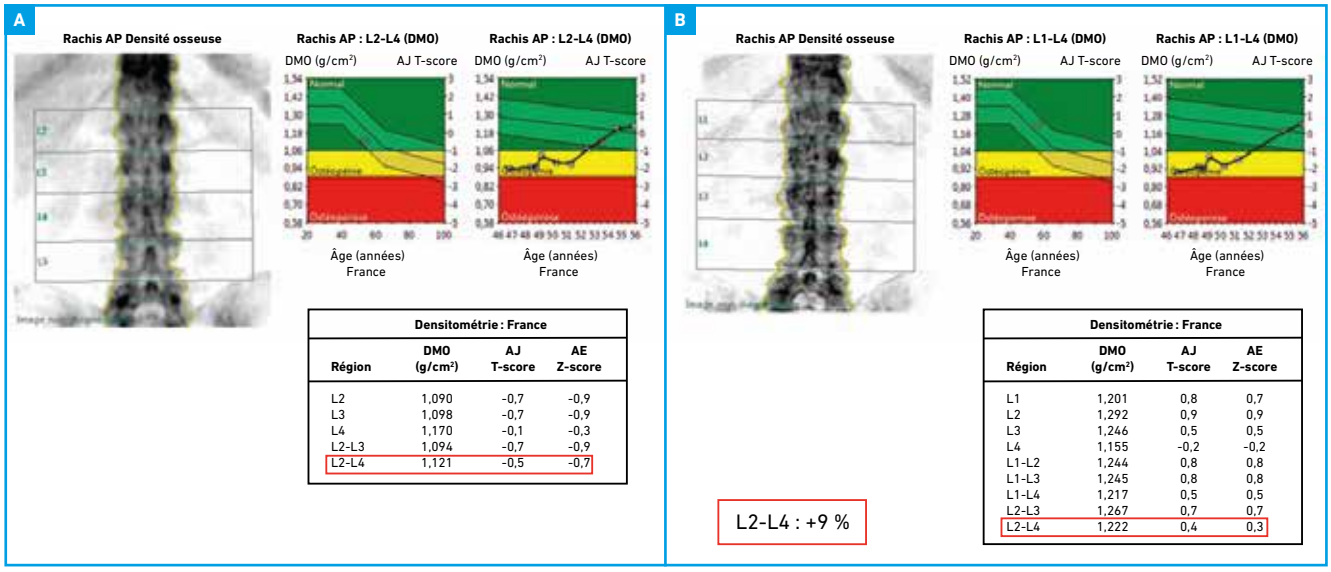


Fig. 9 : Évolution de la densité osseuse chez une patiente sous midostaurine et sans bisphosphonate associé. **A :** Avant le traitement ; **B :** À 24 mois du traitement.

Revues générales

un peu moins de la masse mastocytaire. Depuis 2008, l'imatinib a l'AMM en Europe et aux États-Unis pour le traitement des MS sans mutation *KIT D816V*. Cela représente moins de 10 % des patients atteints de MS [36].

Courant 2016, Barete *et al.* ont publié un article concernant le traitement par cladribine pour la MS avec des résultats intéressants mais aussi de nombreux effets indésirables : 13 % des infections opportunistes, 47 % des neutropénies et 82 % de lymphopénies de grade 3/4 [37].

Depuis 2018, la midostaurine, un anti-PKC, a l'AMM en Europe et aux États-Unis pour le traitement de la MS avancée [38]. Ce traitement a été évalué pour la diminution de la progression de la maladie [38]. Aucune évaluation de l'atteinte cutanée et/ou de l'atteinte osseuse n'a été effectuée bien qu'une nette amélioration ait été notée (***fig. 8 et 9***).

En conclusion, les dernières publications de la littérature nous permettent de mieux comprendre le mastocyte et la mastocytose afin d'améliorer la prise en charge des patients

BIBLIOGRAPHIE

1. [No authors listed] Reports of Medical and Surgical Practice in the Hospitals of Great Britain. *Br Med J*, 1869;2:323-325.
2. Kitamura Y, Shimada M, Katanaka K *et al.* Development of mast cells from grafted bone marrow cells in irradiated mice. *Nature*, 1977;268:442-443.
3. Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP *et al.* Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells. *J Immunol*, 1991;146:1410-1415.
4. Paupert J, Espinosa E, Cenac N *et al.* Rapid and Efficient Production of Human Functional Mast Cells through a Three-Dimensional Culture of Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Cells. *J Immunol*, 2018;201:3815-3821.
5. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Les angiœdèmes dans l'urticaire. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;141:586-595.
6. Gaudenzio N, Sibilano R, Marichal T *et al.* Different activation signals induce distinct mast cell degranulation strategies. *J Clin Invest*, 2016;126:3981-3998.
7. Espinosa E, Valitutti S. New roles and controls of mast cells. *Curr Opin Immunol*, 2018;50:39-47.
8. Valent P, Horny HP, Escribano L *et al.* Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. *Leuk Res*, 2001;25:603-625.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016;127:2391-2405.
10. Valent P, Akin C, Metcalfe DD. Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*, 2017;129:1420-1427.
11. Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S *et al.* FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*, 2018;23:1511-1519.
12. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C *et al.* Sensitive KIT D816V mutation analysis of blood as a diagnostic test in mastocytosis. *Am J Hematol*, 2014;89:493-498.
13. Fradet M, Negretto M, Tournier E *et al.* Frequency of isolated cutaneous involvement in adult mastocytosis: a cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; doi: 10.1111/jdv.15638.
14. Bulai Livideanu C, Apoil PA, Lepage B *et al.* Bone marrow tryptase as a possible diagnostic criterion for adult systemic mastocytosis. *Clin Exp Allergy*, 2016;46:133-141.
15. Ackerman AB. Urticaria pigmentosa. in: A.B. Ackerman (Ed.) Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. An algorithmic method based on pattern analysis. 2nd ed. Williams and Wilkins, Baltimore; 1997:877-881.
16. Wolff K, Komar M, Petzelbauer P. Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis. *Leuk Res*, 2001;25:519-528.
17. Valent P, Akin C, Escribano L *et al.* Standards and standardization in mastocytosis: Consensus Statements on Diagnostics, Treatment Recommendations and Response Criteria. *Eur J Clin Invest*, 2007;37:435-453.
18. Severino M, Chandesris MO, Barete S *et al.* Telangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP): A form of cutaneous mastocytosis with potential systemic involvement. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:885-891.
19. Kirsten N, Tournier E, Lepage B *et al.* Immunohistochemical staining for diagnosis of cutaneous mastocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; doi: 10.1111/jdv.13946.
20. Hartmann K, Escribano L, Grattan C *et al.* Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis: Consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis; the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:35-45.
21. Dalmasso C, Tournier E, de Lafontan B *et al.* Uncommon dermatologic disorders triggered by radiation therapy of breast cancer: A case-series. *Cancer Radiother*, 2017;2:216-221.
22. Bulai Livideanu C, Severino-Freire M, Jendoubi F *et al.* Image Gallery: The vulva: an atypical localization of mastocytosis in adulthood. *Br J Dermatol*, 2019;181:e33.
23. Merante S, Ferretti VV, Elena C *et al.* The Italian Mastocytosis Registry: 6-year experience from a hospital-based registry. *Future Oncol*, 2018;14:2713-2723.
24. Valent P, Arock M, Bischoff SC *et al.* The European Competence Network on Mastocytosis (ECNM). *Wien Klin Wochenschr*, 2004;116:647-651.
25. Rohr SM, Rich MW, Silver KH. Shortness of breath, syncope and cardiac arrest caused by systemic mastocytosis. *Ann Emerg Med*, 2005;45:592-594.
26. Ridolo E, Triggiani M, Montagni M *et al.* Mastocytosis presenting as cardiac emergency. *Intern Emerg Med*, 2013;8:749-752.
27. Hermine O, Lortholary O, Leventhal PS *et al.* Case-control cohort study of patients'perceptions of disability in mastocytosis. *PLoS ONE*, 2008;3:e2266.
28. Degboe Y, Eischen M, Nigon D *et al.* Prevalence and risk factors for fragility fracture in systemic mastocytosis. *Bone*, 2017;105:219-225.
29. Theoharides CT, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N Engl J Med*, 2015;373:1885-1886.
30. Brazzelli V, Grassi S, Merante S *et al.* Narrow-band UVB phototherapy and psoralen – ultraviolet A photochemotherapy in the treatment of cutaneous mastocytosis: a study in 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2016;32:238-246.

31. Broesby-Olsen S, Farkas DK, Vestergaard H *et al.* Risk of solid cancer, cardiovascular disease, anaphylaxis, osteoporosis and fractures in patients with systemic mastocytosis: A nationwide population-based study. *Am J Hematol*, 2016;91:1069-1075.
32. Lemal R, Fouquet G, Terriou L *et al.* Omalizumab Therapy for Mast Cell-Mediator Symptoms in Patients with ISM, CM, MMAS, and MCAS. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019;7: 2387-2395.e3.
33. Laroche M, Livideanu C, Paul C *et al.* Interferon alpha and pamidronate in osteoporosis with fracture secondary to mastocytosis. *Am J Med*, 2011;124: 776-778.
34. Orsolini G, Gavioli I, Tripi G *et al.* Denosumab for the Treatment of Mastocytosis-Related Osteoporosis: A Case Series. *Calcif Tissue Int*, 2017; 100:595-598.
35. Espinosa E, Valitutti S, Laroche M *et al.* Hydroxychloroquine as a novel therapeutic approach in mast cell activation diseases. *Clin Immunol*, 2018;194:75-79.
36. Vega-Ruiz A, Cortes JE, Sever M *et al.* Phase II study of imatinib mesylate as therapy for patients with systemic mastocytosis. *Leuk Res*, 2009;33: 1481-1484.
37. Barete S, Lortholary O, Damaj G *et al.* Long-term efficacy and safety of cladribine (2-CdA) in adult patients with mastocytosis. *Blood*, 2015;126:1009-1016.
38. Kasamon YL, Ko CW, Subramaniam S *et al.* FDA Approval Summary: Midostaurin for the Treatment of Advanced Systemic Mastocytosis. *Oncologist*, 2018;23:1511-1519.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

☐ oui, je m'abonne à ***Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie***

Médecin : ☐ **1 an : 60 €** ☐ **2 ans : 95 €**

Étudiant/Interne : ☐ **1 an : 50 €** ☐ **2 ans : 70 €**
(joindre un justificatif)

Étranger : ☐ **1 an : 80 €** ☐ **2 ans : 120 €**
(DOM-TOM compris)

Bulletin à retourner à : **Performances Médicales**
91, avenue de la République – 75011 Paris
Déductible des frais professionnels

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

☐ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

☐ Par carte bancaire n° ⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊⌊
(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : ⌊⌊⌊⌊ Cryptogramme : ⌊⌊⌊

Signature :

Revues générales

Mini-atlas de pathologie vulvaire

C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

Ce mini-atlas très didactique a pour but d'illustrer les principales situations rencontrées en pathologie vulvaire avec une photo pour chaque cas. Il suit un ordre de gravité croissante, progressant de la vulve normale aux problèmes aigus ou récidivants, vers les problèmes chroniques avec potentiel oncogène ou révélant une pathologie sous-jacente, et se termine sur les différents cancers vulvaires.

Vulve normale et avec troubles pigmentaires

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 1 : Vulve normale jeune.
La vulve comporte le pubis, les grandes lèvres, les petites lèvres, le vestibule, la zone clitoridienne et le périnée. La taille des petites lèvres est extrêmement variable. Des grains de Fordyce (glandes sébacées) sont souvent visibles dans les espaces interlabiaux. Le vestibule peut avoir des zones érythémateuses physiologiques.

Fig. 2 : Vulve normale âgée (atrophie vulvaire post-ménopausique).
Plusieurs années après la ménopause (et en l'absence de traitement hormonal), la vulve s'éclaircit, les reliefs du capuchon clitoridien et des petites lèvres diminuent (parfois atrophie complète), des glandes sébacées apparaissent et parfois des varices. Une biopsie peut être indispensable pour éliminer un lichen scléreux.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 3 : Pigmentations régulières multiples (mélanose).
Des taches marron ou noires régulières peuvent apparaître sur le vestibule, les petites lèvres et les espaces interlabiaux. Elles peuvent être spontanées (mélanose) ou post-inflammatoires (après un accouchement, par exemple). Il est difficile de les différencier des grains de beauté et un avis dermatologique est souhaitable. Noter la présence de papilles physiologiques sur la photo.

Fig. 4 : Dépigmentation (vitiligo).
La région génitale est une zone élective du vitiligo. Celui-ci réalise des dépigmentations en taches ou en nappes qui épargnent des intervalles de peau normalement pigmentée. Il ne modifie ni le relief vulvaire ni la texture de la peau. Il est asymptomatique. L'examen clinique doit rechercher des signes éliminant un lichen scléreux qui est parfois très blanc.

Affections aiguës et/ou récidivantes

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 5 : Condylomes.
Les condylomes, liés aux papillomavirus, prennent des aspects cliniques variés : à type de verrues exophytiques, de lésions plus plates (papules), blanches, roses ou pigmentées, de lésions framboisées (vestibules), de larges nappes… Un examen périanal, vaginal, cervical ainsi qu'un bilan IST sont toujours indispensables.

Fig. 6 : Herpès*.
La primo-infection herpétique est majoritairement asymptomatique mais peut provoquer une éruption vésiculo-pustuleuse disséminée extrêmement douloureuse. Le diagnostic de récurrence herpétique doit être attesté par un examen en crise ou une photo. Il s'agit classiquement d'une érosion polycyclique, parfois d'une fissure ou d'un bouquet de vésiculo-pustules. Seul le prélèvement virologique local affirme le diagnostic.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 7 : Ulcérations aiguës non vénériennes (de Lipschütz*).
Cette ulcération, qui correspond à un aphte géant, survient le plus souvent chez de très jeunes filles (souvent vierges) dans un tableau aigu d'extrême douleur et de lésion unique ou multiple nécrotique de siège préférentiellement vestibulaire. Une fièvre ou d'autres syndromes pseudo-grippaux peuvent la précéder. Ce n'est pas une IST mais souvent la manifestation cutanée d'une primo-infection à EBV (virus Epstein-Barr), CMV (cytomégalovirus)… En parallèle du bilan IST systématique, le traitement de la douleur doit être débuté rapidement avec en particulier l'application de corticoïdes locaux.

Fig. 8 : Candidose aiguë.
Elle se manifeste classiquement par un prurit, des leucorrhées abondantes et une vulvite érythémateuse (80 % des cas). À l'examen, le vestibule est rouge et l'érythème a une prédominance postérieure vers le périnée et dans les plis. Un œdème des petites lèvres est souvent présent.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 9 : Candidose récidivante*.
En cas de récidives fréquentes ou de passage à la chronicité, la candidose perd ses caractéristiques : plus de pertes, plus d'œdème, sensations de brûlures plus que de prurit, vulvite érythémateuse sèche, à prédominance postérieure avec fissures dans les plis et collerette périphérique desquamative correspondant à des pustules asséchées remplies de *Candida*.

Fig. 10 : Lichénification.
La lichénification est un épaississement de la peau, conséquence du grattage. Ainsi, elle siège toujours sur les zones externes de la vulve (grandes lèvres), se manifeste par une sécheresse et une augmentation du quadrillage normal de la peau. Elle peut être primitive ou conséquence d'une dermatose prurigineuse (psoriasis, eczéma, lichens…). C'est pourquoi une biopsie peut être utile pour confirmer son origine.

* Prélèvements infectieux locaux indispensables (mycologique, bactériologique ou virologique selon les cas au moins une fois).

Revues générales

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 11 : Psoriasis*.
Le psoriasis génital peut siéger sur les zones convexes ou dans les plis. Il provoque des crises de vulvite érythémateuse prurigineuse, sans atteinte vaginale, avec parfois une desquamation blanchâtre visible. Les bords des plaques sont bien limités et plutôt de topographie antérieure, et l'atteinte du pli interfessier est fréquente. Ces caractéristiques aident à différencier le psoriasis d'une candidose mais sans être formelles, et des prélèvements mycologiques vaginaux et vulvaires répétés sont indispensables pour éliminer une candidose.

Fig. 12 : Lichen plan.
Le lichen plan non érosif est assez rare. Des plaques de couleur rose-violine très prurigineuses apparaissent brutalement, souvent à la suite d'un stress, sur les grandes lèvres ou dans les plis. Elles sont légèrement surélevées (papules) et classiquement surmontées ou entourées de stries blanches. On n'observe pas d'atrophie. Des lésions cutanées disséminées (face interne du poignet caractéristique) aident au diagnostic mais une biopsie peut être nécessaire.

Affections chroniques avec potentiel oncogène ou révélant une pathologie sous-jacente

Biopsies indispensables sauf LS non à risque typique.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 13 : Lichen scléreux classique.
Le lichen scléreux (LS) est la plus fréquente des dermatoses vulvaires. Il apparaît sous la forme de nappes de couleur blanche, brillante, nacrée. La texture de la peau est moins élastique (sclérosée) et des accolements (synéchies) ou atrophies peuvent apparaître rapidement sur le capuchon clitoridien, les petites lèvres, les fourchettes antérieures et postérieures (brides). Des fissures des plis sont fréquentes ainsi que des taches de pigmentation post-inflammatoire des petites lèvres. Traitement (dermocorticoïdes) et surveillance à vie sont recommandés.

Fig. 14 : Leucoplasie (lichen scléreux à risque).
Certains LS agressifs d'emblée ou laissés sans traitement développent des plaques blanches épaisses (leucoplasie) (**capuchon clitoridien à droite sur la photo**). Elles doivent impérativement être biopsiées à la recherche de cellules atypiques (VIN différenciée) qui sont des lésions précancéreuses et doivent être enlevées chirurgicalement.

Fig. 15 : Leucoplasie (néoplasie intra-épithéliale vulvaire [VIN] classique [HPV-induite]).
Une plaque blanche épaisse isolée (leucoplasie) peut correspondre à une lésion induite par un HPV oncogène (VIN classique) et seule une biopsie pourra l'affirmer. Les caractéristiques cliniques sont des bords surélevés, une surface irrégulière, des zones pigmentées sur les versant cutanés vulvaires. Un bilan d'extension HPV est indispensable. Traitement (imiquimod, chirurgie, laser) et surveillance à vie sont indispensables afin de prévenir une transformation cancéreuse.

Fig. 16 : Leucoplasie/érythroplasie (maladie de Paget vulvaire).
La maladie de Paget vulvaire est très rare et atteint principalement les femmes âgées. Au moment du diagnostic, les plaques leucoplasiques entrecoupées de zones rouges sont souvent très extensives. Seule la biopsie peut les différencier d'une VIN clas-

Fig. 17.

Fig. 18.

sique. La problématique est le développement d'un cancer sous-jacent (adénocarcinome) ou à distance. Une prise en charge spécialisée est recommandée.

Fig. 17 : Ulcération (lichen scléreux à risque avec ulcération).
La présence d'une ulcération chronique sur LS doit être biopsiée à la recherche de cellules atypiques (VIN différenciée), laquelle devra être enlevée chirurgicalement pour prévenir une évolution carcinomateuse. Ces ulcérations siègent souvent aux bords de leucoplasies. Noter ici la présence d'une hémorragie sous-épithéliale sans gravité sur le capuchon clitoridien.

Fig. 18 : Ulcération (herpès chronique chez une patiente HIV positive).
L'infection HIV modifie l'évolution et l'aspect clinique de l'herpès génital qui provoque souvent des ulcérations profondes chroniques, voire des lésions bourgeonnantes pseudo-tumorales. Prélèvement virologique local et parfois biopsie aident au diagnostic.

Fig. 19.

Fig. 20.

Fig. 19 : Érythroplasie (lichen plan érosif).
Le lichen plan érosif provoque davantage de brûlures et de douleurs vestibulaires spontanées aux rapports que de prurit. L'examen retrouve une zone vestibulaire rouge vif érosive, cernée par des zones blanches brillantes lichénoïdes. La biopsie, souvent utile au diagnostic, doit être pratiquée sur les zones blanches. Un examen vaginal et buccal est indispensable à la recherche d'autres localisations.

Fig. 20 : Érythroplasie (néoplasie intra-épithéliale vulvaire [VIN] classique [HPV-induite]).
En dehors de la forme leucoplasique, les VIN classiques peuvent être rouges mais toujours à type de lésions surélevées infiltrées (papules) et avec un bord bien palpable et une surface irrégulière. Coexistent souvent des zones leucoplasiques et pigmentées. Toute lésion HPV-induite nécessite une surveillance annuelle à vie. La lésion correspond ici à une récidive 7 ans après une conisation sans surveillance.

Cancers vulvaires

Biopsies indispensables.

Fig. 21.

Fig. 22.

Fig. 21 : Carcinome épidermoïde sur lichen scléreux.
Les carcinomes épidermoïdes vulvaires se développent dans 2/3 des cas sur des lichens scléreux. Ils réalisent des lésions tumorales typiques. Ils sont souvent précédés de lésions à risque (VIN différenciées) repérables par des zones blanches épaisses résistantes au traitement (leucoplasies) (visibles sur les zones postérieures et controlatérales à la tumeur).

Fig. 22 : Carcinome épidermoïde sur néoplasie intravulvaire (VIN) classique (HPV-induite).
Les carcinomes épidermoïdes vulvaires se développent dans 1/3 des cas sur des VIN classiques HPV-induites. Ils réalisent des lésions tumorales typiques mais parfois des ulcérations chroniques infiltrées. On note ici la VIN classique érythroplasique sur laquelle se sont développées deux zones carcinomateuses : une tumorale postérieure gauche et une ulcérée nécrotique para-urétrale droite.

Revues générales

Fig. 23.

Fig. 23 : Mélanome.
Les mélanomes vulvaires sont rares mais graves car souvent diagnostiqués à un stade tardif. Leur diagnostic clinique est difficile car on ne retrouve quasiment jamais d'histoire de grain de beauté préexistant, les formes tumorales sont rares et les formes peu pigmentées (acro-lentigineuses) fréquentes. Ainsi, toute lésion pigmentée récente et/ou inhomogène doit être biopsiée et surveillée. Noter ici un aspect polychrome typique avec une zone noire sur le clitoris, marron sur la petite lèvre gauche, beige en para-clitoridien gauche et rosée en sous-clitoridien gauche.

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

16es JIRD

Jeudi 15 et vendredi 16 octobre 2020

Palais des Congrès – Versailles

Jeudi 15 octobre 2020
Épigénétique et génétique
Pr Smaïl Hadj-Rabia

Dermatoses infantiles systémiques
Dr Maryam Piram

Vendredi 16 octobre 2020
La main en dermatologie
Prs Camille Francès et Philippe Berbis

Revues générales

Prise en charge d'une mélanonychie chez l'enfant

RÉSUMÉ : La mélanonychie est un motif classique de consultation en pathologie unguéale de l'enfant. Un interrogatoire approfondi, un examen clinique cutanéomuqueux exhaustif et une analyse dermoscopique fine permettent souvent d'éliminer les fausses mélanonychies. Il s'agit habituellement d'un lentigo ou d'un nævus jonctionnel bénin matriciel. La mélanonychie révélatrice d'un mélanome *in situ* est exceptionnelle chez l'enfant.

Chez l'enfant, les caractéristiques cliniques des mélanonychies sont habituellement différentes de celles des adultes. Les critères habituellement inquiétants chez l'adulte sont classiques chez l'enfant et n'ont pas de signification péjorative.

La prise en charge n'est pas standardisée et dépend de plusieurs éléments, le choix entre une surveillance régulière ou l'exérèse de toute la lésion pigmentée matricielle est complexe et se discute au cas par cas.

I. ZARAA[1], S. GOETTMANN[2]
[1]Service de Dermatologie, Hôpital Saint-Joseph, PARIS ;
[2]Service de Dermatologie Hôpital Bichat, PARIS.

La mélanonychie longitudinale (ML) se présente sous forme d'une bande pigmentée sur toute la hauteur de la tablette unguéale [1]. Elle est due à l'existence d'une pigmentation matricielle. Elle peut correspondre à un foyer de mélanocytes activés (ML fonctionnelle) par simple activation mélanocytaire sous l'effet de divers facteurs – systémiques (endocrinopathies…), médicamenteux (chimiothérapies…), locorégionaux (frottement…) – surtout chez des patients à phototype foncé (ML fonctionnelles) et habituellement rentrée chez l'adulte ou le grand enfant [1-4]. Il peut également s'agir d'une prolifération mélanocytaire bénigne (lentigo, nævus), étiologie la plus fréquente chez l'enfant, ou maligne (mélanome *in situ* d'abord puis invasif), exceptionnellement rapportée dans cette tranche d'âge [5-10].

Devant une mélanonychie longitudinale, il n'existe aucune caractéristique clinique pathognomonique permettant d'affirmer la nature bénigne ou maligne de la prolifération mélanocytaire. Toute mélanonychie longitudinale de l'enfant mérite donc une attention particulière. Nous nous proposons de détailler les caractéristiques cliniques et dermoscopiques de la ML chez l'enfant, d'énumérer les principales étiologies, en insistant sur les plus fréquentes et de discuter les modalités de leur prise en charge en pratique courante.

Caractéristiques cliniques

Une ML est une bande pigmentée qui s'étend de la région matricielle à la région distale de l'ongle, due à la production de pigment mélanique par les mélanocytes matriciels [1]. Devant toute mélanonychie (***fig. 1***) on précisera la date d'apparition de la bande et son évolutivité, sa taille, son siège, le caractère unique ou multiple, l'aspect des bords, bien limités ou flous, sa couleur homogène ou hétérogène [3, 4]. On recherchera également les antécédents familiaux, notamment de mélanome.

Revues générales

Fig. 1 : Mélanonychie longitudinale de l'enfant.

Fig. 2 : Mélanonychie longitudinale, large, hétérochrome avec un bord flou.

Fig. 3 : Hématome sous-unguéal réalisant une fausse mélanonychie.

La ML peut apparaître à tout âge, de la naissance à l'adolescence. Elle est rarement présente les premiers mois de la vie, apparaissant le plus souvent dans la petite enfance à partir de 3 ans.

Les ML siègent plus souvent aux doigts qu'aux orteils. La largeur est variable, d'inframillimétrique à occupant toute la largeur de la tablette unguéale (***fig. 2***).

Il est important d'éliminer les fausses mélanonychies (***fig. 3***) comme l'hématome linéaire non migrateur, une infection fongique ou bactérienne (*T. rubrum, S. dimidiatum, P. mirabilis*), un corps étranger sous-unguéal… [1]. D'où l'intérêt d'un interrogatoire minutieux, d'un examen clinique approfondi et d'une analyse dermoscopique fine de la lésion, voire d'un examen complémentaire (examen histologique, mycologique…) pour redresser le diagnostic [1, 4].

La ***figure 4*** résume les différentes étiologies des mélanonychies et la démarche diagnostique à suivre en pratique quotidienne [4].

Normalement, chez les enfants, comme chez l'adulte, les mélanocytes à matrice d'ongle sont inactivés. Devant une ML, il peut s'agir soit d'une activation, soit d'une prolifération mélanocytaire. Les ML de l'enfant correspondent dans 80 % des cas à un nævus ou à un lentigo matriciel (85 % des enfants de race blanche, 77 % des enfants de race pigmentée) [2, 6]. Les ML par simple activation mélanocytaire restent donc rares, même chez les enfants à ethnie prédisposée.

>>> Le nævus et le lentigo matriciel constituent les principales étiologies des ML monodactyliques. Ils sont plus fréquents aux mains qu'aux pieds, surtout au pouce et à l'index [5-10]. La taille et le degré de pigmentation de la ML varient considérablement selon les patients. La bande peut être claire ou sombre (***fig. 5 et 6***) [4].

Le nævus matriciel est habituellement acquis mais il peut être congénital (***fig. 7***). Il se développe en général dans la petite enfance, puis s'élargit progressivement pendant l'enfance pour atteindre

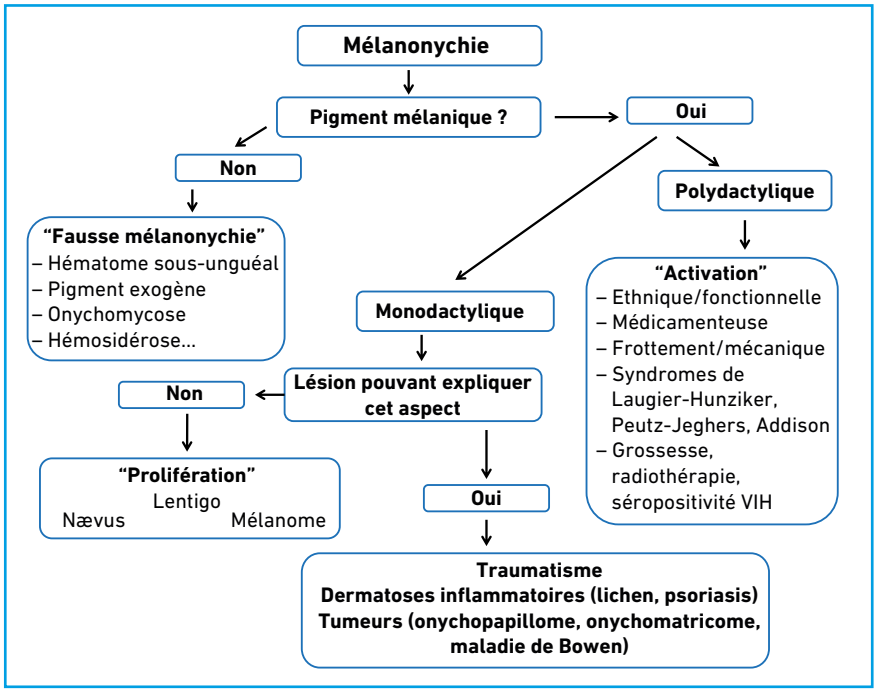


Fig. 4 : Démarche diagnostique devant une mélanonychie [4].

Fig. 5 : Mélanonychie claire avec dystrophie distale de la tablette unguéale.

Fig. 6 : Mélanonychie sombre avec un aspect de pseudo-Hutchinson.

Fig. 7 : Nævus congénital avec mélanonychie et extension aux tissus périunguéaux.

sa taille définitive à la préadolescence ou l'adolescence et rester stable [4]. Pendant cette période d'élargissement progressif de la bande, il n'est pas rare d'observer une partie proximale plus large que la partie distale (forme triangulaire de la ML). Dans les rares cas de nævi congénitaux, une pigmentation du repli susunguéal proximal et de l'hyponychium peut s'y associer (***fig. 7***) [5]. Cette cinétique est très importante à connaître et à suivre. Il est donc primordial de rassurer les parentes durant cette phase d'installation du nævus. Ce qui doit alerter le médecin, c'est la reprise évolutive après une période de stabilisation.

Les critères cliniques et dermoscopiques utilisés chez l'adulte ne sont pas aussi clairement définis chez l'enfant. En effet, chez l'enfant, les caractéristiques cliniques et dermoscopiques considérées comme atypiques chez l'adulte sont fréquemment observées dans les ML bénignes de l'enfant (***fig. 8***). L'analyse des données de la littérature récente retrouve certaines caractéristiques des ML de l'enfant dans plus de 50 % des cas [5-10] :

– une largeur > 3 mm ;

Fig. 8 : Aspect dermoscopique d'un nævus matriciel avec des globules au sein des bandes pigmentées et une fissure de la tablette unguéale.

– une hétérochromie et une couleur sombre (***fig. 9***) ;

– un pseudo-signe de Hutchinson : pigmentation sombre visible à travers la cuticule fine et transparente de l'enfant (***fig. 10***), débord pigmentaire (***fig. 11***) ;

Fig. 9 : Mélanonychie hétérochrome de l'enfant.

Fig. 10 : Mélanonychie avec pigmentation sombre visible à travers la cuticule fine et transparente de l'enfant.

Fig. 11 : Débord pigmentaire au cours d'une mélanonychie longitudinale de l'enfant.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- La ML chez les enfants est généralement due à un nævus matriciel ou un lentigo. Le mélanome unguéal chez les enfants est exceptionnel.
- Les signes hautement suspects chez l'adulte (hétérochromie, bords flous, débord pigmentaire, dystrophie de la tablette unguéale…) sont classiques dans les nævus matriciels de l'enfant. Considérés comme des indicateurs d'un mélanome unguéal chez l'adulte, ils n'ont pas de connotation péjorative chez l'enfant.
- Les critères cliniques et dermoscopiques utilisés chez l'adulte ne sont pas valables chez l'enfant.
- Devant toute ML de l'enfant, un interrogatoire complet, un examen clinique cutanéomuqueux exhaustif et une analyse dermoscopique fine s'imposent.
- L'indication d'une exérèse de la lésion matricielle devant une ML infantile est plus fréquemment discutée et moins précise que chez les adultes. La décision d'intervenir chirurgicalement repose sur plusieurs facteurs : sexe, doigt ou orteil concerné, siège et largeur de la bande.
- Le critère clinique majeur imposant une vérification histologique est la réapparition d'un élargissement de la bande après une période de stabilisation.
- Une fois la chirurgie convenue, il faut procéder à une exérèse totale de la lésion pigmentée matricielle. Les biopsies partielles sont à proscrire.

Fig. 12 : Dystrophie de surface : amincissement et/ou fissuration de la tablette, témoignant d'un excès de pigment.

– une dystrophie de surface : amincissement et/ou fissuration de la tablette, témoignant d'un excès de pigment (***fig. 12***).

Chez les enfants, il est assez fréquent d'observer un éclaircissement progressive de la bande [11]. Cet événement n'indique pas une régression du nævus mais plutôt une diminution de l'activité mélanocytaire. La présence de globules au sein des bandes pigmentées à la dermoscopie serait également un signe prédicteur d'une possible régression ou atténuation progressive de la ML [11]. Dans une étude japonaise récente, 15 enfants ont été suivis sur une période de 2 ans. Les auteurs ont noté une décroissance progressive du LM chez 8 patients [11].

Le mélanome de l'appareil unguéal est exceptionnel chez l'enfant. Dans la littérature, seuls 12 cas de mélanome des ongles chez l'enfant ont été décrits [12]. Certains de ces cas sont discutables.

Fig. 13 : Mélanonychies fonctionnelles de frottement.

Dans une revue récente de la littérature colligeant 153 cas de ML de l'enfant, aucun mélanome de l'appareil unguéal n'a été rapporté [5].

>>> ***Lorsque plusieurs ongles sont atteints, il s'agit habituellement de ML ethniques ou fonctionnelles*** **(*fig. 13*)** [1, 4]. Elles peuvent également s'intégrer dans certains syndromes. On citera le syndrome de Peutz-Jeghers qui se manifeste par ailleurs par des macules pigmentées de la muqueuse buccale, des lèvres, s'associant à une polypose intestinale avec une possible dégénérescence maligne et le syndrome de Laugier-Hunziker qui associe, en plus des ML, des macules pigmentées des lèvres, de la bouche, de l'œsophage et des organes génitaux [4]. Les autres causes d'activation mélanocytaire chez les enfants sont : les traumatismes, l'irradiation, certains médicaments comme la doxorubicine, l'hydroxyurée, la minocycline, la zidovudine, les antipaludéens de synthèse [3, 4, 13]. La mélanonychie chez les enfants peut aussi être un signe d'intoxication à l'arsenic, d'hémochromatose, de maladie d'Addison ou de carence en vitamine B12 [1].

Conduite à tenir

La prise en charge des ML de l'enfant est complexe. Il n'existe pas d'approche standardisée. Devant une ML unique, la question qui se pose au clinicien est de savoir s'il s'agit d'une prolifération bénigne ou maligne. L'approche conseillée en cas de ML chez l'enfant est de combiner les antécédents familiaux, les caractéristiques cliniques et dermoscopiques de la ML. Ces 3 éléments permettent de décider des modalités de prise en charge [4].

Une surveillance régulière s'impose, initialement à 6 mois (temps nécessaire pour le renouvellement de la tablette unguéale) puis annuelle. La décision d'exérèse tient compte de divers facteurs : contexte (antécédents familiaux, phototype, possibilité de suivi), doigt ou orteil concerné, largeur de la bande, séquelle postopératoire. Toute ML qui s'étend après une période de stabilisation et/ou se modifie secondairement doit bénéficier d'une exérèse de toute la zone pigmentée matricielle. La biopsie partielle est à proscrire car l'histologie ne porterait que sur une partie de la lésion et la modification postopératoire de la ML rendrait le suivi compliqué voire impossible [6].

À l'âge adulte, quelques cas de transformation en mélanome *in situ* de l'appareil unguéal survenant sur une ML existante depuis l'enfance ont été publiés [12]. On ne peut donc pas être définitivement rassurant devant une lésion mélanocytaire bénigne de l'enfant.

Il paraît raisonnable de proposer une exérèse des nævus et lentigo matriciels lorsque le geste chirurgical ne laissera pas de cicatrice dystrophique majeure pour surseoir à la surveillance prolongée. Dans le cas contraire, il faut proposer une surveillance annuelle avec photographies à l'appui tout au long de la vie pour détecter toute modification récente. Lorsqu'on décide de pratiquer l'exérèse de la lésion, il faut attendre l'installation du nævus ou du lentigo, donc la stabilisation de la bande, avec absence d'élargissement à 2 consultations espacées de 1 an pour éviter les récidives. Il est évident que, devant un élargissement continu d'une mélanonychie qui ne stabiliserait pas, il faudrait intervenir de principe. Avant toute prise en charge chirurgicale, il est important de discuter avec les parents du risque anesthésique et celui de dystrophie permanente des ongles [14]. Il est important que cette décision soit prise avec le consentement de ces derniers. Une fois la chirurgie décidée, il faut réaliser l'exérèse totale de la tache pigmentée matricielle pour examen histologique et non pas une biopsie partielle [6]. L'excision tangentielle paraît intéressante pour les lésions larges, minimisant le risque de dystrophie séquellaire [15].

Il n'est malheureusement pas possible de prévoir de façon formelle en préopératoire le siège exact de la tache pigmentée sur la matrice unguéale, et donc de prévoir avec certitude le risque de séquelles esthétiques. Les lésions siégeant sur la matrice distale peuvent être retirées sans séquelles majeures [16]. L'exérèse de lésions situées sur la matrice proximale laissera *a priori* une cicatrice, plus ou moins importante selon l'étendue de la lésion en hauteur [16]. Lorsque celle-ci est latérale, il faut proposer une exérèse latéro-longitudinale ayant pour conséquence un rétrécissement harmonieux de l'appareil unguéal. La matrice de l'enfant cicatrisant mieux que celle de l'adulte, il est préférable d'intervenir avant l'adolescence [2].

Conclusion

Les mélanonychies chez les enfants présentent certaines particularités cliniques et dermoscopiques par rapport à celles des adultes. Presque toutes les ML chez les enfants sont bénignes, la plupart sont dues à des nævus mélanocytaires ou lentigos affectant la matrice de l'ongle. Le mélanome des ongles chez les enfants est extrêmement rare. Une surveillance régulière annuelle clinique, dermatoscopique et iconographique est indispensable. Tout cas de mélanonychie chez les enfants avec des modifications cliniques et/ou dermoscopiques développées sur une courte période pendant le suivi nécessite une exérèse de toute la lésion pigmentée matricielle avec un examen histopathologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Haneke E, Baran R. Longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg*, 2001;27:580-584.
2. Chernoff KA, Scher RK. Nail disorders: Kids are not just little people. *Clin Dermatol*, 2016;34:736-741.
3. Tseng YT, Liang CW, Liau JY *et al.* Longitudinal Melanonychia: Differences in Etiology Are Associated with Patient Age at Diagnosis. *Dermatology*, 2017;233:446-455.
4. Piraccini BM, Dika E, Fanti PA. Tips for diagnosis and treatment of nail pigmentation with practical algorithm. *Dermatol Clin*, 2015;33:185-1995.
5. Cooper C, Arva NC, Lee C *et al.* A clinical, histopathologic, and outcome study of melanonychia striata in childhood. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:773-779.
6. Goettmann-Bonvallot S, André J, Belaich S. Longitudinal melanonychia in children: a clinical and histopathologic study of 40 cases. *J Am Acad Dermatol*, 1999;41:17-22.
7. Lee JH, Lim Y, Park JH *et al.* Clinicopathologic features of 28 cases of nail matrix nevi (NMNs) in Asians: Comparison between children and adults. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:479-489.
8. Lee MK, Seo SB, Jung JY *et al.* Longitudinal melanonychia in childhood: a clinical and histopathological review of Korean patients. *Eur J Dermatol*, 2017;27:275-280.
9. Cho EB, Jang YJ, Lee MK *et al.* Longitudinal melanonychia in adults and children: a clinical and histopathological review of Korean patients. *Eur J Dermatol*, 2018;28:400-401.
10. Ohn J, Choe YS, Mun JH. Dermoscopic features of nail matrix nevus (NMN)

Revues générales

in adults and children: A comparative analysis. *J Am Acad Dermatol*, 2016; 75:535-540.

11. Murata Y, Kumano K. Dots and lines: a dermoscopic sign of regression of longitudinal melanonychia in children. *Cutis*, 2012;90:293-296, 301.
12. Tosti A, Piraccini BM, Cagalli A *et al.* *In situ* melanoma of the nail unit in children: report of two cases in fair-skinned Caucasian children. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:79-83.
13. Stephens M, Rubin AI, Castelo-Soccio L. Transverse melanonychia in a child receiving chemotherapy. *Pediatr Dermatol*, 2019;36:e60-e61.
14. Chu DH, Rubin AI. Diagnosis and management of nail disorders in children. *Pediatr Clin North Am*, 2014;61: 293-308.
15. Richert B, Theunis A, Norrenberg S *et al.* Tangential excision of pigmented nail matrix lesions responsible for longitudinal melanonychia: evaluation of the technique on a series of 30 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:96-104.
16. Moulonguet I, Goettmann S. Mélanonychies longitudinales. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:53-60.

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

16es JIRD

Jeudi 15 et vendredi 16 octobre 2020

Palais des Congrès – Versailles

Peau et médecine légale

Une lésion grisâtre de l'ongle

➜ **S. KORNFELD-LECANU**
Service de Dermatologie,
Institut Arthur Vernes, PARIS.

Cas clinique

Il s'agit d'une patiente de phototype V, âgée de 60 ans, qui consulte le dermatologue pour une lésion longitudinale déprimée grisâtre de l'ongle de l'index droit dessinant une cannelure. Ces signes ont précédé de 5 mois la consultation. Le dermatologue prescrit une radio osseuse et une échographie de l'index droit mais l'ordonnance est perdue et la patiente ne reconsulte qu'un an plus tard. La radio effectuée est normale et l'échographie du doigt montre une épaisseur inhomogène des tissus mous du lit de l'ongle. Le dermatologue évoque la possibilité d'une biopsie mais celle-ci n'est finalement pas réalisée.

Six mois plus tard, le dermatologue suspecte un psoriasis de l'index, d'autant qu'il existe des antécédents familiaux chez la patiente. La lésion évolue, le dermatologue note "*en fait ptérygion*" et prescrit du Dermoval sous occlusion (Blenderm). Quelques mois plus tard, la patiente ressent une "boule" au niveau de l'aisselle droite qui s'avère être une métastase de mélanome. Un confrère hospitalier prend en charge la patiente et note : "*Actuellement, il existe une manifeste prolifération sous-unguéale qui détruit en partie l'ongle achromique, sans signe dermatoscopique de mélanome.*"

>>> **Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) :** métastase ganglionnaire inaugurale d'un mélanome. Le primitif était probablement un mélanome acro-lentigineux atypique de l'index droit. Au total, il s'agissait d'un mélanome T3aN1bM0 (stade IIIB).

>>> **Doléances de la patiente :** retard de diagnostic. Le dermatologue aurait dû insister davantage et effectuer ou faire effectuer la biopsie unguéale plus tôt.

Discussion médico-légale

Le mélanome acral est très rare [1]. Les mélanomes unguéaux sont souvent achromiques (environ 30 % des cas) et régulièrement confondus avec une verrue ou un botriomycome [2]. L'indice de Breslow est plus difficile à déterminer dans le mélanome unguéal que sur la peau.

Environ 85 % des mélanomes des ongles ont un Breslow de 2 à 4,8 mm selon les séries [3, 4]. En effet, le diagnostic de mélanome acral, spécialement de mélanome de l'appareil unguéal, est très difficile et à l'origine de diagnostics tardifs à un stade où le mélanome est déjà évolué, voire ulcéré.

Malgré les difficultés diagnostiques évoquées précédemment, le dermatologue aurait dû pratiquer ou faire pratiquer une biopsie unguéale plus tôt.

L'expert a considéré un retard de diagnostic de 1 an. Le manquement (erreur diagnostique) a entraîné une perte de chance de ne pas avoir de localisation ganglionnaire de 20 % maximum (taux moyen connu pour l'atteinte du ganglion sentinelle indemne au stade où se trouvait la patiente lors des premières consultations). En effet, le mélanome aurait été moins épais s'il avait été diagnostiqué plus tôt, mais avec un Breslow de 1 voire de plus de 2 mm, et aurait conduit dans tous les cas à l'amputation de l'index droit et à une étude du ganglion axillaire sentinelle.

Les postes de préjudice imputables au retard diagnostique sont :
– la ponction ganglionnaire axillaire droite puis l'exérèse du ganglion axillaire droit ;
– le curage ganglionnaire axillaire droit ;
– des souffrances endurées un peu supérieures ;
– un préjudice esthétique un peu supérieur (cicatrice du curage).

L'amputation de l'index droit aurait été nécessaire dans tous les cas ++.

Pour conclure, le préjudice occasionné par un retard de diagnostic dans le mélanome se fait surtout sur le long terme, avec un risque accru de récidive.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bormann G, Marsch WC, Haerting J *et al.* Concomitant traumas influence prognosis in melanomas of the nail apparatus. *Br J Dermatol*, 2006;155:76-80.
2. Albreski D, Sloan SB. Melanoma of the feet: misdiagnosedand misunderstood. *Clin Dermatol*, 2009;27:556-563.
3. Phan A, Touzet S, Dalle S *et al.* Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*, 2006;155:561-569.
4. Lee WJ, Lee JH, Won CH *et al.* Nail apparatus melanoma: A comparative, clinicoprognostic study of the initial clinical and morphological characteristics of 49 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:213-220.

L'auteure est membre du réseau de médecins conseils de la MACSF.

NEOTONE®

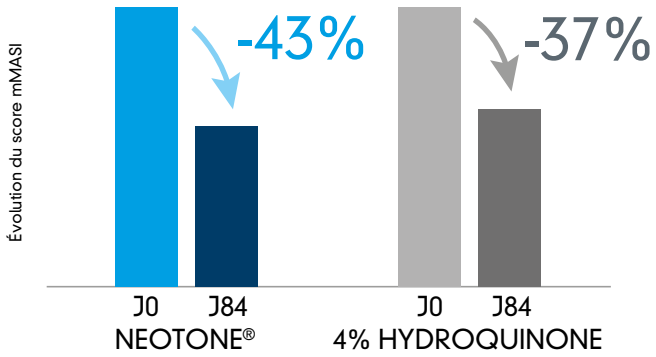
Taches pigmentaires

TOUS TYPES D'HYPERPIGMENTATION . TOUS TYPES DE PEAUX

La 1ère alternative dermocosmétique à l'hydroquinone

RÉSULTATS PUBLIÉS DANS UN JOURNAL EUROPÉEN**

Efficacité similaire sur lésions de mélasma*



*Étude randomisée en double aveugle sur 40 sujets présentant un mélasma épidermique. 84 jours. 2 groupes parallèles : NEOTONE serum + NEOTONE radiance SPF50+ versus crème à 4% hydroquinone + crème SPF50+.

**Bronzina, E., Clement, A., Marie, B., Fook Chong, K., Faure, P. and Passeron, T. (2020), Efficacy and tolerability on melasma of a topical cosmetic product acting on melanocytes, fibroblasts and endothelial cells: a randomized comparative trial against 4% hydroquinone. J Eur Acad Dermatol Venereol. doi:10.1111/jdv.16150.

ISISPHARMA, SPÉCIALISTE DE L'HOMÉOSTASIE CUTANÉE

ISISPHARMA France, SAS au capital de 42 006 €, 29 avenue de la Marne, Parc des 3 Chênes, 59290 Wasquehal, 499 855 013 RCS Lille-Métropole.

Étude clinique

Une nouvelle option thérapeutique dans le mélasma

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

Le mélasma est un trouble pigmentaire fréquent, résultant d'une augmentation de la mélanogenèse par les mélanocytes dans l'épiderme et/ou le derme. Il se caractérise cliniquement par des macules symétriques de couleur brun clair ou foncé du visage. C'est une dermatose bénigne mais qui impacte la qualité de vie et dont la prise en charge thérapeutique reste difficile.

La physiopathologie du mélasma est complexe. Les données récentes ont montré que les fibroblastes, les kératinocytes et les cellules endothéliales sécrètent des facteurs stimulant la mélanogenèse et sont fortement impliqués dans le développement et la persistance du mélasma (***fig. 1***) [1].

Outre le rôle de l'exposition solaire et des facteurs hormonaux connus de longue date, la lumière visible de haute énergie stimule la pigmentation par sa fixation sur le récepteur spécifique Opsine 3. Il existe au sein des lésions de mélasma non seulement une hyperpigmentation, mais également une hypervascularisation, de l'élastolyse et des anomalies de la membrane basale.

Le traitement du mélasma repose sur la photoprotection permanente et l'utilisation d'hydroquinone (HQ) qui est le *gold standard* du traitement. L'hydroquinone agit sur la mélanogenèse en inhibant la tyrosinase, ce qui impacte la formation des mélanosomes. La tolérance cutanée des traitements à base d'HQ n'est pas toujours bonne avec un risque d'irritations cutanées et d'ochronose, particulièrement en cas d'utilisation prolongée sans photoprotection. Le trio de Kligman (combinant HQ, trétinoïne et stéroïdes topiques) reste la référence en traitement d'attaque. Néanmoins, il manque des traitements dépigmentants bien tolérés, pouvant être utilisés de façon prolongée notamment pendant les périodes ensoleillées. Différents cosmétiques dépigmentants existent, mais ils ne ciblent que les mélanocytes, peu d'entre eux ont fait l'objet d'études contrôlées et aucun ne s'est comparé à l'HQ.

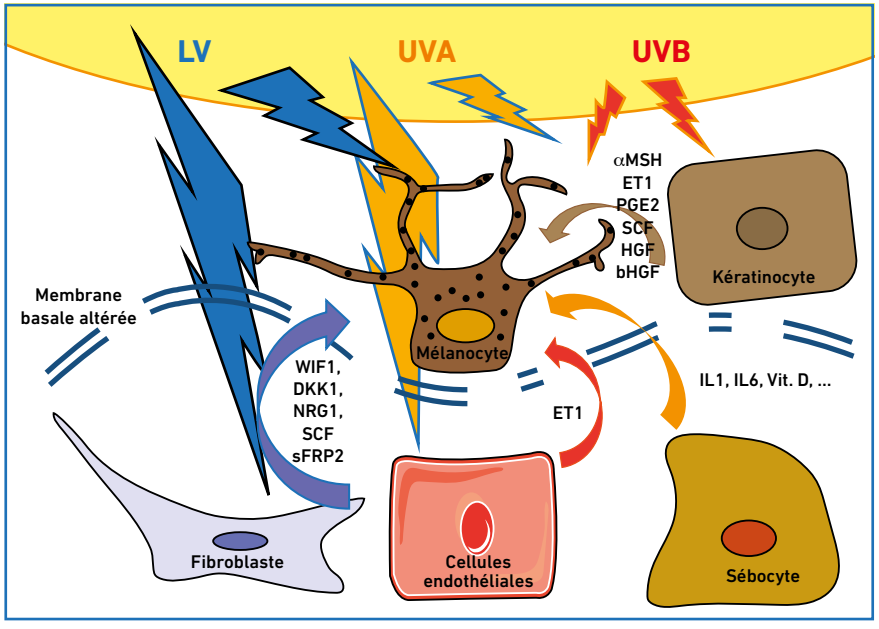


Fig. 1 : Physiopathologie du mélasma [1]. LV: lumière visible.

Le laboratoire ISISPHARMA a développé un nouveau couple de produits cosmétiques dépigmentants (CPCD), NEOTONE Serum et NEOTONE radiance SPF 50+, contenant 5 actifs complémentaires : un extrait de réglisse, de la niacinamide, de la diacétylboldine, un peptide et un actif biomimétique. Ces actifs agissent de façon synergique pour restaurer l'homéostasie cutanée et cibler les principales voies impliquées dans le mélasma.

Cette combinaison de produits a fait l'objet d'une étude publiée en décembre 2019 dans le *JEADV* dont l'objectif était de la comparer au traitement de référence à base d'HQ à 4 % en termes d'efficacité et de tolérance [2]. Il s'agissait d'une étude de 12 semaines, randomisée en double aveugle en groupes parallèles, réalisée entre février et juin 2018, à l'île Maurice.

Méthodologie de l'étude

Les patients étaient randomisés en 2 groupes. Le groupe traitement recevait

Étude clinique

une combinaison de 2 formules dépigmentantes : le soir, NEOTONE serum et le matin un produit dépigmentant contenant une protection solaire, NEOTONE radiance SPF 50+ (ISISPHARMA, Lyon, France) de protection UVA 67.2 et UVB 73.4. Le groupe contrôle recevait HQ sérum (de formulation superposable au NEOTONE mais les actifs étaient remplacés par 4 % de HQ) et une crème solaire SPF 50+ le matin. Cette crème solaire était superposable à la crème solaire NEOTONE radiance SPF 50+, à l'exclusion des agents dépigmentants. Tous les patients devaient également appliquer une protection solaire sans agent dépigmentant, SPF50+ (UVEBLOCK fluide invisible SPF50+ ; ISISPHARMA, Lyon, France) 2 fois par jour. Les produits étaient appliqués pendant 12 semaines, au visage, au cou et au décolleté en évitant le contour des yeux.

L'évaluation de l'efficacité portait sur l'évolution du score mMASI (*Melasma Area and Severity Index*), index de sévérité du mélasma en critère principal, une imagerie faciale et une analyse colorimétrique par spectrophotométrie. L'évaluation de la tolérance était cotée, sur une échelle en 5 points, par un dermatologue pour les signes cliniques visibles et par le patient lui-même pour les signes ressentis. Ces évaluations étaient réalisées à l'état de base, à 6 et 12 semaines. Enfin, un questionnaire d'autoévaluation portant sur les propriétés du produit, son efficacité globale et son acceptabilité était renseigné par les patients à 6 et 12 semaines.

Résultats

43 patientes de phototype IV ou V, âgées de 18 à 60 ans, ont été randomisées dans les 2 groupes mais l'analyse n'a finalement porté que sur 39 patientes, 4 patientes ayant été exclues de l'analyse (2 perdues de vue et 2 pour non-compliance majeure au protocole d'étude). Il s'agissait exclusivement de femmes d'âge moyen 51 ans, majoritairement d'origine indienne, avec un phototype IV et V dans 62 % et 38 % des cas respectivement. Les patientes présentaient majoritairement un mélasma épidermique selon l'analyse en lumière de Wood.

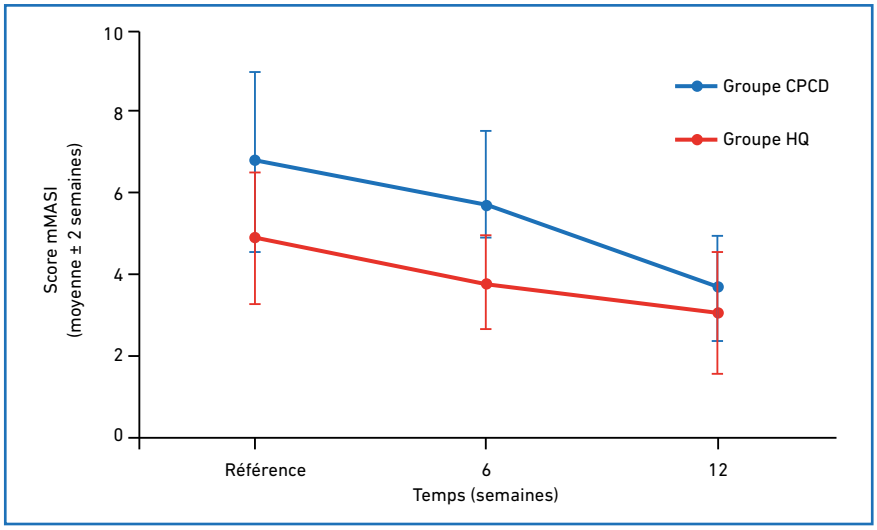


Fig. 2 : Score mMASI moyen pendant la durée de l'étude objectivant une amélioration dans les 2 groupes de l'état de base à la semaine 12.

L'évaluation du score mMASI montrait une diminution significative entre l'état de base et la semaine 12 dans les 2 groupes. Le groupe traité (NEOTONE) avait une diminution de 43 % *versus* 37 % dans le groupe contrôle (HQ) mais la différence n'était pas statistiquement significative (***fig. 2***). À la semaine 12, 90 % des patientes recevant le CPCD avaient une amélioration de la pigmentation contre 79 % dans le groupe contrôle.

L'analyse colorimétrique montrait une augmentation du paramètre ITA (correspondant à un éclaircissement) à 6 et 12 semaines. L'augmentation à 12 semaines était de 51 % pour le CPCD *versus* 71 % pour le groupe contrôle, la différence n'était pas statistiquement significative.

De façon intéressante, le delta de l'ITA entre la zone lésionnelle et la zone non lésionnelle était de 42 % pour le groupe CPCD *versus* 17 % pour le groupe HQ. Cette différence souligne qu'à l'inverse de l'HQ, l'éclaircissement avec le CPCD se concentre sur la zone lésionnelle. On observe ainsi qu'après 12 semaines de traitement, dans le groupe CPCD, la couleur globale du visage ne changeait pas mais que l'hyperpigmentation des zones lésées diminuait, alors que dans le groupe HQ, le mélasma et la pigmentation globale du visage diminuaient de façon égale (***fig. 3***). Le mode d'action du

Fig. 3 : Photos cliniques avant et après 12 semaines de traitement. **A et B :** traitement par CPCD ; **C et D :** traitement par HQ.

CPCD, agissant par sa composition sur plusieurs voies impliquées dans la genèse du mélasma, pourrait expliquer cette efficacité ciblée sur la zone lésionnelle.

La tolérance cutanée était bonne dans les 2 groupes. Les patients appréciaient les 2 produits aussi bien pour leurs propriétés et caractéristiques que pour leur efficacité.

Conclusion

Les résultats de cette étude confirment que cette nouvelle formulation cosmétique a une efficacité comparable à 4 % d'hydroquinone. Des études à plus large échelle et sur des durées prolongées seraient intéressantes pour confirmer ces résultats et évaluer la tolérance à long terme du produit. L'HQ reste le traitement de référence du mélasma pour les premiers mois mais les résultats de cette étude permettent de positionner cette formulation cosmétique pour les cas plus légers ou comme traitement d'entretien, après utilisation du trio de Kligman, afin de prévenir les rechutes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018;31:461-465.

2. Bronzina E, Clement A, Marie B *et al.* Efficacy and tolerability on melasma of a topical cosmetic product acting on melanocytes, fibroblasts and endothelial cells: a randomized comparative trial against 4% hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. doi: 10.1111/jdv.16150.

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

Immunologie pour le praticien

Les kinases de type JAK, l'immunité et le dermatologue

O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Qu'est-ce qu'une kinase de type JAK ?

Les kinases de type JAK constituent une famille de tyrosine kinases intracellulaires non directement réceptrices mais qui transmettent un certain nombre de signaux moléculaires médiés par des cytokines *via* la voie dite JAK-STAT (pour *Signal Transducer and Activator of Transcription,* ou *Signal Transduction And Transcription*). Les membres de cette famille (nombreuse), initialement dénommés *Just Another Kinase* 1 et 2 (car ils n'étaient que 2 représentants similaires au sein d'un large panel de kinases découvertes par PCR grâce à des amorces communes) ont finalement été décrits, non sans un certain humour, sous le nom de *Janus kinase*.

Cette référence au dieu romain à 2 faces, Janus, est liée au fait que ces JAK possèdent 2 domaines de transfert de phosphate (donc responsables de l'activité kinase qui est la principale caractéristique biochimique de ces enzymes) presque identiques. L'un de ces domaines est doté de l'activité kinase proprement dite qui va phosphoryler et donc activer les messagers d'aval (en particulier STAT) dans la voie de signalétique tandis que l'autre régule négativement l'activité kinase du premier ; ce second domaine est accessible à de petites molécules stimulatrices qui en fin de compte inhibent l'activité kinase globale de la molécule et sont appelées pour cette raison inhibiteurs de JAK (JAKi).

Ces molécules commencent actuellement à se tailler une certaine réputation en dermatologie (même si certains domaines d'application ont été explorés il y a déjà quelques années) après avoir intéressé nos collègues rhumatologues et hématologues. Actuellement, la famille JAK comporte 4 membres : JAK1, 2, 3 et la tyrosine kinase 2 (TYK2).

Fonctionnement des JAK

Les kinases de type JAK sont couplées à des récepteurs aux cytokines de type I et de type II qui ne possèdent aucune activité kinase catalytique propre et ne peuvent donc pas par eux-mêmes transmettre le message véhiculé par la cytokine. Pour cela, ils utilisent donc les JAK pour phosphoryler et activer les protéines en aval impliquées dans leurs voies de transmission du signal. Ces récepteurs, qui se présentent en général sous la forme de 2 chaînes protéiques identiques ou en tout cas appariées avec 2 domaines intracellulaires transducteurs de signal, subissent un changement de conformation après liaison à la cytokine, changement qui rapproche suffisamment les 2 molécules JAK (une par chaîne protéique du récepteur) pour qu'elles puissent se phosphoryler mutuellement. Cette phosphorylation de JAK induit alors un changement de conformation de la kinase elle-même, lui permettant de transmettre

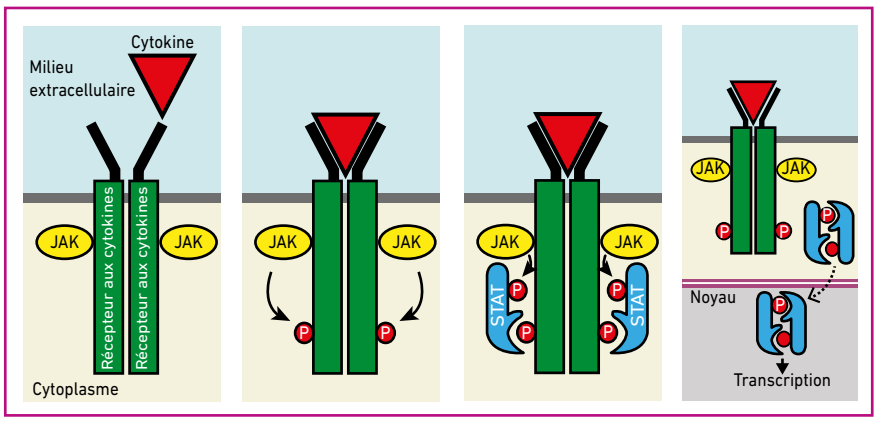


Fig. 1 : Mode d'action physiologique des kinases JAK : phosphorylation réciproque de chaque ensemble JAK/chaîne protéique du récepteur ; "attraction" des protéines STAT, qui sont également phosphorylées et forment un dimère qui va se séparer de l'ensemble JAK/récepteur, gagner le noyau et induire la transcription des gènes cibles responsables de la réponse cellulaire.

le signal en intracellulaire en phosphorylant et donc en activant des intermédiaires d'aval et notamment les facteurs de transcription de type STAT. Les molécules STAT activées se dissocient alors du récepteur et forment également des dimères avant d'être transloquées vers le noyau cellulaire, où elles régulent la transcription de gènes sélectionnés et induisent la réponse cellulaire à la cytokine initiale (***fig. 1***). Cette réponse peut être de plusieurs types : prolifération cellulaire, inhibition de l'apoptose, croissance cellulaire, migration ou encore différenciation des cellules myéloïdes, ce qui explique le rôle très important des JAK dans l'embryogenèse, l'hématopoïèse mais aussi l'immunité.

Les JAK kinases et l'immunité

Chez les mammifères, JAK1, JAK2 et TYK2 sont exprimés de manière ubiquitaire alors que l'expression de JAK3 est restreinte aux cellules hématopoïétiques, de façon variable selon l'état de développement et d'activation des cellules. En raison de leur association intime avec les récepteurs aux cytokines, ces kinases se localisent généralement aux endosomes et à la membrane plasmique.

Un grand nombre de cytokines jouant un rôle important dans la réponse immune adaptative dépendent directement de JAK1 et de JAK3 pour leur action biologique, en particulier les interleukines (IL) IL2, IL4, IL7, IL9, IL15 et IL21. JAK1 est également un maillon essentiel de la signalétique d'une autre famille de cytokines ayant des liens plus ou moins étroits avec l'immunité tels IL6, IL11 le G-CSF et les interférons (IFN). JAK2 joue par ailleurs un rôle important dans le mode d'action de certaines hormones ou apparentées, notamment l'hormone de croissance (GH), la prolactine (PRL), l'érythropoïétine (EPO), la thrombopoïé-

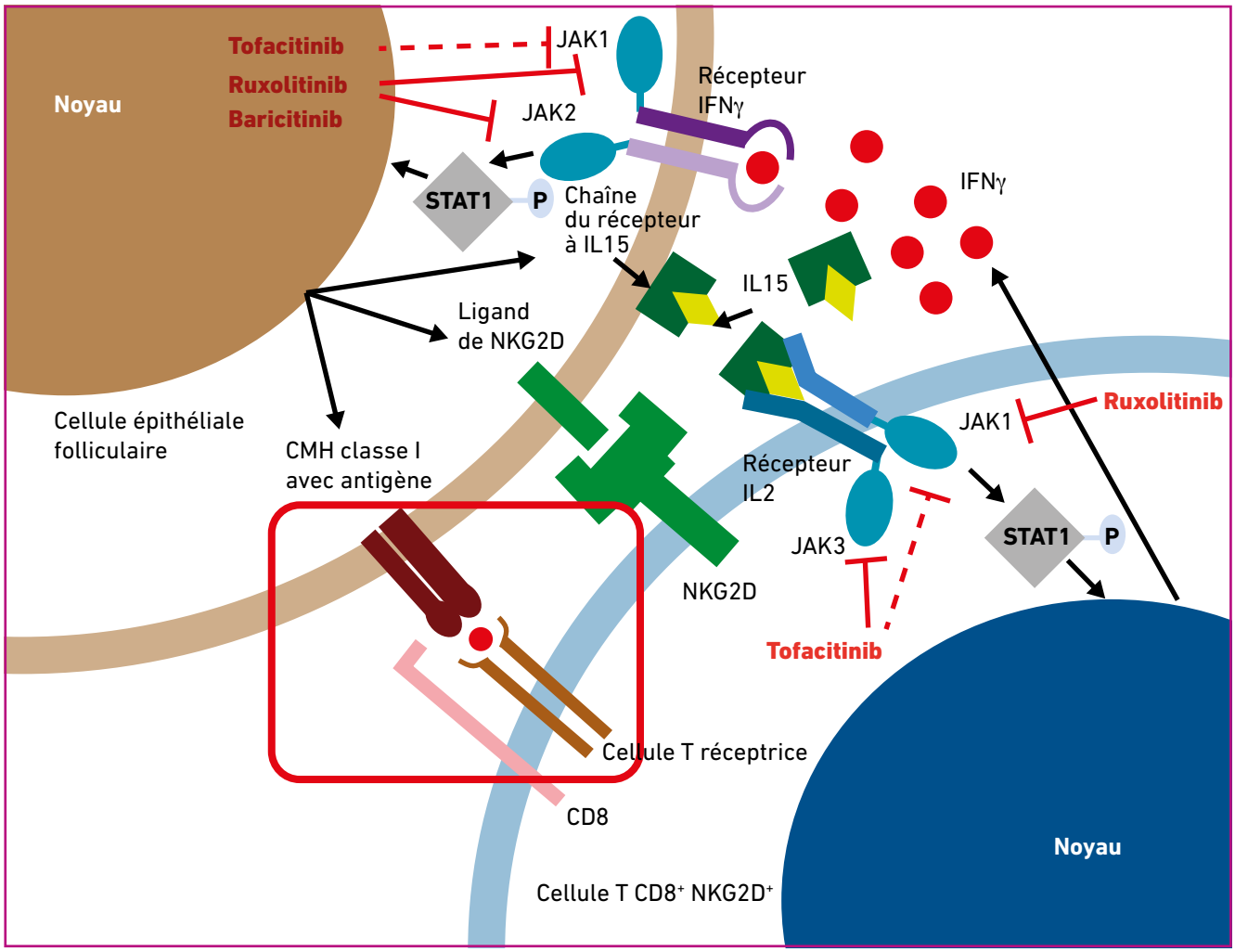


Fig. 2 : Intervention des molécules JAK dans la physiopathologie de la pelade et impact possible des JAKi (d'après Assouly P et Dereure O. Pelade. Encyclopédie médico-chirurgicale [98-810-B-10], Elsevier 2020).

Immunologie pour le praticien

tine (TPO) et, là encore, dans l'immunité adaptative en régulant la signalétique liée à l'IL3 (IL3, IL5 et GM-CSF) et à certains IFN. Enfin, TYK2 a été la 1re kinase JAK impliquée dans la signalisation liée à l'IFNγ, et joue un rôle essentiel dans la signalisation dépendant de l'IL12. Les liens avec l'immunité innée et notamment avec les *Toll Like Receptors* (TLR) semblent moins importants même s'il a été établi que la réponse des souris TYK2 -/- au lipopolysaccharide (LPS, un composant de la membrane externe des bactéries à Gram négatif) est défectueuse.

Enfin, les JAK jouent un rôle important dans l'apoptose cellulaire et notamment lymphocytaire, là encore en tant qu'intermédiaire entre les récepteurs de "mort" et leurs ligands et la machinerie intracellulaire conduisant au suicide cellulaire par activation des caspases.

Les liens très importants entre les kinases JAK et l'immunité adaptative sont bien illustrés par le fait que les mutations inactivatrices de JAK3 sont responsables de la plupart des cas d'immunodéficience combinée sévère autosomique récessive humaine (SCID). À l'inverse, des mutations activatrices sont souvent identifiées dans les syndromes lympho- ou myéloprolifératifs et myélodysplasiques, et jouent probablement un rôle direct dans la physiopathologie de ces affections.

Toutes ces données fondamentales ont permis de développer une nouvelle catégorie d'immunosuppresseurs et de molécules antitumorales, petites molécules qui inhibent l'activité des JAK et donc la transmission des messages activateurs liés aux différentes cytokines transduites au noyau des lymphocytes. Ces molécules (tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib, filgotinib, etc.) sont appelées anti-JAK ou inhibiteurs de JAK (JAKi), et peuvent "cibler" une molécule JAK précise ou 2 d'entre elles, par exemple JAK1 et JAK2 (ruxolitinib), JAK1 et JAK3 (tofacitinib), JAK2 et JAK3 ou encore toutes les molécules JAK (baricitinib), et leur spectre d'activité dépend des types de molécules JAK inhibées. Elles représentent une voie thérapeutique innovante déjà largement utilisée en hématologie (syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques notamment quand une mutation activatrice est présente) et en rhumatologie (dans les rhumatismes inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde par exemple). Leur utilisation se développe également dans les greffes d'organe solide et en gastro-entérologie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Et le dermatologue ?

La dermatologie n'est pas en reste dans cette formidable "ruée" vers les JAKi. Le tofacitinib a déjà fait l'objet d'essais thérapeutiques tant par voie systémique que locale dans le psoriasis en plaques, avec des résultats toutefois modérés mais une bonne tolérance qui peut être intéressante chez des patients fragiles. L'avenir se trouve peut-être plus du côté des affections dépendantes par exemple de l'IFNγ telles que la pelade (***fig. 2***) ou le vitiligo avec des résultats réellement inusités dans ces affections souvent anciennes, "fixées" et désespérantes, mais également dans la dermatite atopique par voie locale ou systémique en interférant avec les cytokines en cause dans les lésions inflammatoires et le prurit, en parallèle du développement des anticorps monoclonaux.

En fait, c'est à terme toute la dermatologie inflammatoire ou "dysimmunitaire" qui sera probablement le futur champ d'application de ces nouvelles molécules pour lesquelles la principale limitation reste probablement aujourd'hui le ratio coût/efficacité en raison de leur prix élevé et certains effets indésirables liés à l'immunosuppression, et en particulier le surrisque tumoral cutané ou non. À suivre… de près !

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

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Psoriasis : les différentes facettes de la maladie

COMPTE RENDU RÉDIGÉ PAR E. BRENAUT
Service de Dermatologie, CHU, BREST

C'est dans le cadre des dernières Journées Dermatologiques de Paris que les laboratoires Lilly ont organisé un symposium consacré aux différentes facettes de la maladie psoriasique. Placé sous la présidence du Pr Carle Paul, ce symposium a réuni le Pr Thierry Passeron (dermatologue), le Pr Pascal Richette (rhumatologue) et le Dr Philippe Nuss (psychiatre). Nous rapportons ici les points forts de leurs présentations.

De nombreux patients psoriasiques sont alexithymiques, c'est-à-dire qu'ils ont du mal à exprimer leurs émotions, bien que le retentissement de leur maladie soit énorme. Dans une étude récente, la moitié des patients psoriasiques rapportaient par exemple éviter le toucher, ce qui était corrélé à la sévérité de la maladie, au retentissement sur la qualité de vie et à la dépression [1]**. La verbalisation du vécu des patients se fait sous différentes expressions : humiliation, stigmatisation, isolement social et affectif, perte de l'estime de soi, constante bataille entre le patient et sa peau pour ne pas montrer qu'il est malade.**

La facette cutanée

D'après la communication du Pr Thierry Passeron, Dermatologue, CHU, Nice.

1. Quel traitement ? Pour quels patients ?

Le traitement doit être adapté à chaque patient. Le choix sera guidé par le type de psoriasis et sa sévérité, la présence d'une atteinte articulaire associée, les traitements déjà reçus, les comorbidités, un éventuel désir de grossesse, la compréhension et l'observance du patient, le retentissement, le rythme d'administration, le coût, etc.

2. Les données au long cours

Les études peuvent aider à choisir le traitement, notamment celles sur les données prospectives au long cours. Plusieurs études sur les données de vraie vie concernant les anti-IL17 sont disponibles :

– l'étude d'extension SCULPTURE sur les données à 5 ans du secukinumab a démontré une persistance de l'efficacité dans le temps. Les données de sécurité retrouvent de façon connue avec cette classe les infections candidosiques mais pas d'effet secondaire sévère [2] ;

– l'étude AMAGINE-2, avec les données à 120 semaines du brodalumab, a montré une efficacité qui se maintient dans le temps et l'absence d'effets secondaires graves, notamment après les signaux initiaux sur les suicides rapportés dans les premières études [3] ;

– l'étude UNCOVER-3 avec les données à 4 ans sur l'ixekizumab retrouve également un maintien d'efficacité et pas d'effet secondaire grave comme des cancers ou des pathologies cardiovasculaires [4].

3. Les études comparatives entre les anti-IL17 et 23

L'étude randomisée en double insu ECLIPSE a comparé le secukinumab et le guselkumab sur 48 semaines [5]. L'objectif principal était l'effet sur le PASI 90 à la 48e semaine. L'efficacité était remarquable pour les 2 molécules avec une légère supériorité statistiquement significative du guselkumab. Le profil de tolérance était similaire. L'étude IXORA-R a, elle, comparé l'ixekizumab au guselkumab sur 24 semaines.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

L'objectif principal était le PASI 100 à la semaine 12 et l'ixekizumab s'est révélé significativement supérieur au guselkumab avec une atteinte du PASI 100 à 12 semaines de 41,3 % dans le bras ixekizumab *versus* 24,9 % dans le bras guselkumab, mais il s'agit encore de données précoces et la différence d'efficacité devra être interprétée cliniquement.

4. Conclusion

Avec les anti-IL17 et les anti-IL23, l'efficacité est remarquable avec un bon profil de tolérance. Les données au long cours sont également rassurantes.

Les anti-IL17 sont intéressants pour leur rapidité d'action et en cas d'atteinte articulaire, et les anti-IL23 pour leur rythme d'injection espacé.

La facette articulaire

D'après la communication du Pr Pascal Richette, Rhumatologue, Hôpital Lariboisière, Paris.

Le rhumatisme psoriasique (PsA) atteint environ 30 % des patients ayant un psoriasis cutané et, dans 80 % des cas, l'atteinte cutanée précède l'atteinte articulaire. Aucun biomarqueur de rhumatisme psoriasique n'a encore été identifié. En revanche, des facteurs prédictifs cliniques de PsA ont été mis en évidence comme les atteintes du cuir chevelu, des ongles et du pli interfessier.

La présence d'un PsA va orienter le traitement, qui sera différent si l'atteinte est périphérique ou axiale et selon le nombre d'articulations touchées. Une synovite est fréquente et attestée par une fréquente rougeur périunguéale. En dehors de la synoviale, c'est surtout l'enthèse qui est atteinte, et plus particulièrement l'attache de l'enthèse dans l'os.

Les modèles animaux ont montré qu'il faut l'association d'une prédisposition génétique, d'une inflammation systémique et d'un stress mécanique pour qu'apparaisse un PsA. Les atteintes achiléennes et sacro-iliaques sont fréquemment touchées, ce qui peut être expliqué par les contraintes mécaniques comme la marche, et l'accouchement chez les femmes.

Le PsA est potentiellement grave et responsable de handicap, notamment par l'atteinte de la marche. Il est donc essentiel de le dépister le plus tôt possible d'autant que des traitements bloquant son évolution sont disponibles. Pour faciliter ce dépistage et orienter les patients vers une consultation de rhumatologie, un questionnaire français (score PURE-4) en 4 points a été développé (***tableau I***). Les propriétés du score total sur 4 points (1 point/item positif) sont très bonnes : une sensibilité de 85,7 % et une spécificité de 83,6 %.

Des radiographies de face et profil du bassin, du rachis et des articulations douloureuses sont utiles. Le facteur rhumatoïde peut être dosé pour le diagnostic différentiel de même que les anticorps anti-CCP, mais ces éléments ne sont pas indispensables au diagnostic.

Plusieurs classes thérapeutiques ont obtenu une AMM dans le PsA : les anti-TNFα, les anti-IL17 (secukinumab et ixekizumab), l'anti-IL12-23, les anti-JAK et l'inhibiteur de PDEA4. Contrairement au psoriasis cutané, seules 2 études comparatives de molécules entre elles sont disponibles. L'étude SPIRIT-H2H a comparé l'ixekizumab et l'adalimumab [7], avec un critère principal double : ACR 50 et PASI 100 analysés à la semaine 24. Les critères secondaires étaient la non-infériorité de l'ixekizumab au niveau articulaire et sa supériorité au niveau cutané. La randomisation était stratifiée sur l'utilisation d'un DMARD et la sévérité du psoriasis, les posologies des traitements évalués étaient également adaptées à la sévérité du psoriasis. La moitié des patients étaient déjà traités par méthotrexate. Environ 17 % des patients avaient un psoriasis cutané modéré à sévère et tous une atteinte rhumatologique sévère. À la semaine 24, il existait une supériorité significative de l'ixekizumab sur l'ACR 50 qui se poursuivait pendant la période d'extension de l'étude. Concernant le PASI 100, les auteurs retrouvaient également une supériorité de l'ixekizumab. Le score ACR n'évaluant que les arthrites périphériques, le score SPARCC a été utilisé pour les enthésites : il s'améliorait, lui aussi, de façon plus importante sous ixekizumab. La tolérance était bonne avec peu d'effets secondaires et aucun effet grave. Il y avait plus de réactions au site d'injection sous ixekizumab. Une autre étude a comparé le secukinumab et l'adalimumab mais les résultats ne sont pas encore publiés.

1. Signes évocateurs de dactylite Avez-vous déjà eu un gonflement diffus et douloureux d'un doigt ou d'un orteil ?
2. Douleur inflammatoire du talon Avez-vous déjà eu des douleurs au talon dès que vous vous levez le matin?
3. Douleur fessière bilatérale Avez-vous déjà eu une douleur de la fesse droite et gauche, en même temps ou pas?
4. Douleur articulaire périphérique avec gonflement, âge < 50 ans Avez-vous déjà eu une articulation gonflée et douloureuse?

Tableau I : Le questionnaire PURE-4. D'après [6].

La facette psychiatrique

D'après la communication du Dr Philippe Nuss, Psychiatre, Hôpital Saint-Antoine, Paris.

Deux études récentes ont étudié les comorbidités psychiatriques du psoriasis. La première, une étude danoise de registre, a comparé 13 675 patients psoriasiques à une population générale appariée [8]. L'ensemble des troubles psychiatriques étaient plus fréquents chez les patients ayant un psoriasis, avec notamment un risque relatif de 1,75 pour la démence vasculaire, de 1,73 pour la schizophrénie, de 1,64 pour les troubles bipolaires et de 2,33 pour la dépression unipolaire. La 2e étude, coréenne, faite sur des registres de remboursement, analysait le délai d'apparition entre le diagnostic de psoriasis et le délai de prescription de médicaments psychotropes [9]. La dépression apparaissait assez rapidement, les troubles de la personnalité beaucoup plus tardivement. Toutes les études mettent en évidence le caractère bijectif de cette association : plus le patient est déprimé, plus son psoriasis va s'aggraver et plus le psoriasis est sévère, plus le risque de trouble psychique augmente. Il existe donc une interdépendance et, quand on améliore un aspect, on améliore l'autre.

L'aspect psychologique est lié à l'expérience d'être malade, à la difficulté à le concevoir et à s'adapter. Plusieurs facteurs contextuels sont associés au risque dépressif : un stress élevé, un niveau socio-culturel faible, des troubles du sommeil, des troubles sexuels, la douleur et le prurit, la stigmatisation, la localisation du psoriasis (visage, génital) et sa sévérité.

Concernant la chronicité du psoriasis, les points de vue diffèrent entre les soignants et les patients. Pour le soignant, la chronicité fait référence à une sorte d'essence de la maladie. Il devient souvent moins attentif à "l'anecdotique" du patient. Pour le patient, la chronicité consiste en un apprivoisement par des micro-aménagements pour que sa vie soit supportable. Les patients vont parfois considérer comme traumatisant ce que le médecin a pu considérer comme anecdotique. Il est donc important d'être attentif aux symptômes expérientiels. Le symptôme chez le patient est une construction dynamique, son intrusion dans la vie du patient crée une rupture mais l'oblige aussi à une reconstruction, à un reparamétrage par rapport à son corps. Il existe en fait une multiplicité et une contradiction des représentations de la maladie chez le patient.

La relation soignante dans le psoriasis est importante. Être en bonne relation peut aider et, à l'inverse, être en mauvaise relation peut aggraver. Contrairement à l'examen clinique somatique qui ne modifie pas l'organe examiné, la modalité relationnelle interfère avec le trouble. La relation étant indispensable au soin, il convient autant que possible qu'elle soit thérapeutique. Il est important de comprendre ce que le patient veut dire par l'anecdotique car plus il se sentira entendu et compris, plus il sera observant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Armstrong AW, Cather JC, Paul C *et al.* Association of touch avoidance with disease severity and quality of life in psoriasis patients. *J Psoriasis and Psoriatic arthritis,* 2017;2:57-63.
2. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D *et al.* Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and afavourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1507-1514.
3. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H *et al.* Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:352-359.
4. Lebwohl MG, Gordon KB, Gallo G *et al.* Ixekizumab sustains high level of efficacy and favourable safety profile over 4 years in patients with moderate psoriasis: results from UNCOVER-3 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019 [Epub ahead of print]
5. Reich K, Armstrong AW, Langley RG *et al.* Guselkumab *versus* secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE). *Lancet*, 2019; 394:831-839.
6. Audureau E, Roux F, Lons Danic D *et al.* Psoriatic arthritis screening by the dermatologist: development and first validation of the 'PURE-4 scale'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1950-1953.
7. Mease PJ, Smolen J, Behrens F *et al.* A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:123-131.
8. Leisner MZ, Riis JL, Schwartz S *et al.* Psoriasis and risk of mental disorders in Denmark, *JAMA Dermatol*, 2019;155: 745-747.
9. Bang CH, Yoon JW, Chun JH *et al.* Association of Psoriasis With Mental Health Disorders in South Korea. *JAMA Dermatol*, 2019;155:747-749.

Revue de presse

Sous les feux de l'actualité

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

Les inhibiteurs de JAK : un réel espoir en thérapeutique dermatologique

Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*, 2019;10:2847.

Plusieurs cytokines sont impliquées dans la physiopathologie du psoriasis et de la dermatite atopique (IL17, IL23, TNFα, IL4). Les Janus kinases (JAK) sont nécessaires au fonctionnement des récepteurs cellulaires à ces cytokines, et donc à leur action. Les familles de JAK sont au nombre de 4 (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2). L'inhibition des JAK représente par conséquent une approche thérapeutique potentielle dans les pathologies inflammatoires cutanées. Les anti-JAK (JAKi) sont actuellement utilisés en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique. À la différence des biologiques, les JAKi peuvent être utilisés *per os* et en topique, et sont donc potentiellement très intéressants en dermatologie. Ces molécules sont en cours de développement (études de phase II et III) dans des pathologies cutanées. Les auteurs font le point complet des données actuellement disponibles dans la littérature.

1. Pelade

Dans le modèle de pelade expérimentale de la souris C3H/HeJ, le tofacitinib ou le baricitinib *per os* protègent contre la chute des poils. L'application topique de tofacitinib stimule la croissance du poil. Chez l'homme, quelques études préliminaires ont été conduites. Le ruxolitinib entraîne une croissance des cheveux chez 3 patients sur 12 (étude ouverte). Le tofacitinib 5 mg *per os* 2 fois par jour entraîne une repousse capillaire dans quelques cas de pelade sévère. À l'arrêt du traitement, on note des rebonds.

2. Dermatite atopique

Le tofacitinib inhibe le signal IL4 et la différenciation des lymphocytes Th2 impliqués dans la physiopathologie de la dermatite atopique (DA). Le tofacitinib *per os* a montré dans une étude préliminaire une certaine efficacité dans des formes modérées à sévères de DA. Le tofacitinib topique semble efficace dans les formes modérées de DA. Le baricitinib *per os* améliore significativement la DA dans une étude préliminaire. Des études de phase III sont en cours pour mieux évaluer cet intérêt potentiel.

3. Psoriasis

Des études préliminaires sur de courtes cohortes ont montré que le tofacitinib présente une certaine efficacité sur la composante cutanée du psoriasis. Une étude de phase III randomisée *versus* placebo en double insu a montré que le tofacitinib est efficace dans les formes modérées à sévères de psoriasis.

4. Vitiligo

Le ruxolitinib crème à 5 % pendant 20 semaines a entraîné des points de repigmentation chez 12 patients. Le tofacitinib *per os* entraîne également une réponse, renforcée par la photothérapie ultraviolette. Des études de phase II sont en cours. Rapprochons de cet article les 3 cas de lichen plan améliorés par le tofacitinib (Damsky *et al. J Allergy Clin Immunol*, 2020 Feb [Epub ahead of print]). Citons enfin l'observation d'un cas de sarcoïdose systémique résistant au méthotrexate, aux corticoïdes et aux anti-TNF ayant répondu parfaitement tant sur le plan cutané que systémique au tofacitinib pendant 6 mois (Damsky *et al. ACR Open Rheumatol*, 2020;2:106-109).

Papulose lymphomatoïde : nécessité d'un suivi à long terme

Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW *et al.* Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:260-266.

Une étude multicentrique allemande conduite entre 1985 et 2018 sur un suivi moyen de 120 mois a permis de mettre en avant les éléments suivants : une hémopathie a été observée dans 15,5 % des cas (mycosis fongoïde le plus fréquemment, mais aussi lymphomes anaplasiques à larges cellules). Le risque de cancers non hématologiques est également accru, en particulier carcinomes épidermoïdes cutanés, mélanomes, cancers digestifs, pulmonaires, vésicaux. Un suivi au long cours est donc nécessaire chez les patients présentant une papulose lymphomatoïde.

Méta-analyse des traitements des calcinoses cutanées associées à la sclérodermie et à la dermatomyosite

Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB *et al.* Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:317-325.

Cette méta-analyse a porté sur une analyse de la littérature entre 1980 et 2018. 30 études incluant au total 288 patients ont été retenues. Les auteurs soulignent l'hétérogénéité de ces études dont très peu sont contrôlées, rendant les conclusions incertaines et l'analyse d'ensemble quasi impossible.

La warfarine est inefficace. Le diltiazem (inhibiteur calcique) donne des réponses partielles dans 0 à 64 % des cas. Il n'y a pas de réponse complète avec cette molécule. Le rituximab prescrit pour des sclérodermies et des dermatomyosites avec calcinose cutanée (adulte et enfant) entraîne des réponses partielles dans 0 à 100 % des cas selon les études et des réponses complètes dans 0 à 100 % des cas également. Il est donc très difficile de statuer sur son efficacité.

Les anti-TNF entraînent des réponses partielles dans 0 à 80 % des cas. Les biphosphonates se détachent positivement avec des réponses partielles dans 50 à 100 % des cas et des réponses complètes dans 0 à 33 % des cas. Le thiosulfate de sodium a été évalué dans 5 études et n'a pas apporté d'amélioration objective. Des réponses partielles ont été observées avec cette molécule en injection intralésionnelle (une seule étude). La colchicine donne des réponses partielles dans 43 % des cas (une seule étude).

Vasculite induite par l'injection de toxine botulique

Namazi N, Najar Nobari N. Vasculitis beyond the areas of Botulinum toxin-A injection, increasing concerns? *J Cosmet Dermatol*, 2020 Jan 8 [Epub ahead of print].

Un cas est rapporté, se manifestant par une réaction érythémateuse et œdémateuse aux sites d'injection de toxine botulique (TB) chez une femme d'âge moyen. La biopsie a montré une vasculite cutanée. Les lésions se sont secondairement étendues au visage et au cou. Les auteurs rappellent l'observation en 2016 d'un cas de vasculite avec panniculite sous-jacente après injection de TB (Namazi *et al. Dermatol Pract Concept*, 2016).

Il est donc nécessaire d'être extrêmement prudent face à toute réaction inflammatoire observée aux zones d'injection de TB et de faire une biopsie au moindre doute de vasculite pouvant conduire à un bilan immunologique et, bien sûr, à l'arrêt définitif du traitement. Des antécédents de vasculite cutanée doivent faire contre-indiquer ces injections.

Vascularite à éosinophiles : une nouvelle entité ?

Lefèvre G, Leurs A, Gibier JB *et al.* "Idiopathic Eosinophilic Vasculitis": Another Side of Hypereosinophilic Syndrome? A Comprehensive Analysis of 117 Cases in Asthma-Free Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019 Dec [Epub ahead of print].

L'absence d'asthme chez les patients présentant un syndrome hyperéosinophilique et une vasculite écarte *a priori* le diagnostic de syndrome de Churg et Strauss. Cette étude multicentrique française collige 83 cas de patients présentant une vasculite à éosinophiles sans asthme et rajoute dans l'analyse 107 cas de la littérature. La vasculite à éosinophiles est caractérisée en anatomopathologie par une vasculite nécrosante riche en éosinophiles pouvant toucher les vaisseaux de différentes tailles. Tous les organes peuvent être atteints, dont la peau, touchée dans plus de 10 % des cas.

Comorbidités associées à l'urticaire chronique : au-delà de la thyroïdite

Ghazanfar MN, Kibsgaard L, Thomsen SF *et al.* Risk of comorbidities in patients diagnosed with chronic urticaria: A nationwide registry-study. *World Allergy Organ J*, 2020;13:100097.

Les thyroïdites auto-immunes sont les comorbidités les plus fréquemment associées aux urticaires chroniques (UC). Cette étude du registre danois a colligé les informations sur une période allant de 1994 à 2015, regroupant au total 12 185 patients atteints d'UC dont 60 % de femmes, et montré que les pathologies surreprésentées par rapport à la population contrôle étaient les mastocytoses, l'anaphylaxie, l'atopie, le lupus érythémateux, la polyarthrite rhumatoïde et la dépression nerveuse. Ces données renforcent la nécessité du suivi au long cours des patients atteints d'UC.

Intérêt des anti-TNF dans la prise en charge des complications vasculaires de la maladie de Behcet

Aksoy A, Yazici A, Omma A *et al.* Efficacy of TNFα inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis*, 2020;23:256-261.

Les complications vasculaires de la maladie de Behçet (MB) sont des facteurs pronostiques de la MB nécessitant le recours aux immunosuppresseurs. Environ 30 % des patients résistent ou récidivent avec les immunosuppresseurs classiques. Cette série a évalué l'intérêt des anti-TNF (infliximab, adalimumab) dans des cas de complications vasculaires de la MB résistant aux immunosuppresseurs classiques associés aux corticoïdes. L'étude a colligé 27 observations analysées de manière rétrospective. Une rémission a été observée dans 22 cas sur 27 dans les 3 mois. La tolérance a été bonne.

abbvie

LIBÉREZ VOS PATIENTS

Nouvel inhibiteur sélectif de l'IL-23 p19.[1]

SKYRIZI™ 75 mg, solution injectable en seringue préremplie 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, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit SKYRIZI™ sur le site internet de l'EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf ou en flashant ce QR code

Skyrizi™
(risankizumab)

19/07/670627/PM/001-FR-SKZD-190074-1 - 10/2019