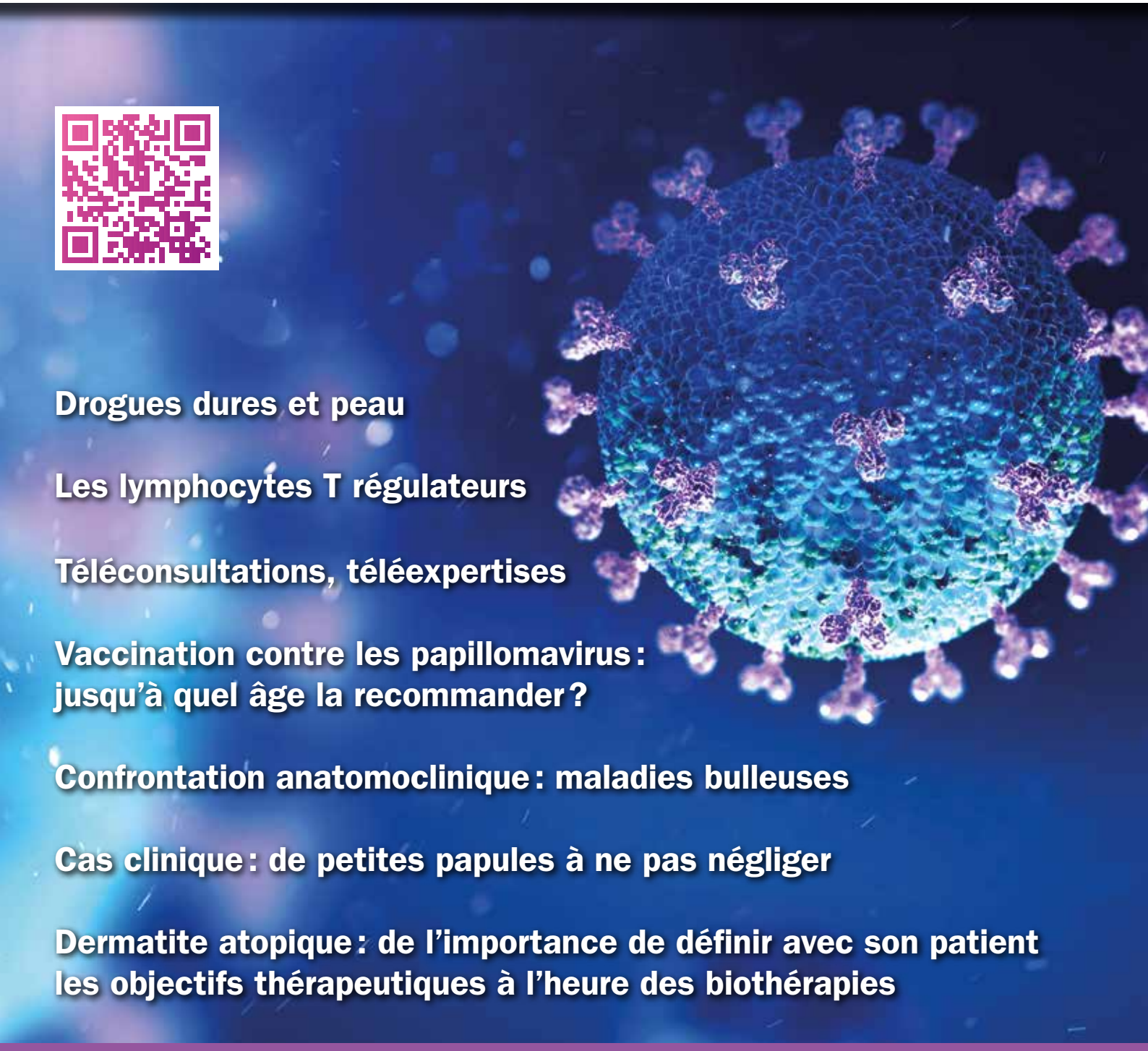
Mensuel
Octobre 2020

réalités

n° 294

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE



Drogues dures et peau

Les lymphocytes T régulateurs

Téléconsultations, téléexpertises

Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?

Confrontation anatomoclinique : maladies bulleuses

Cas clinique : de petites papules à ne pas négliger

Dermatite atopique : de l'importance de définir avec son patient les objectifs thérapeutiques à l'heure des biothérapies

www.realites-dermatologiques.com

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

XELJANZ®

(citrate de tofacitinib)

5 mg comprimés pelliculés

EFFICACITÉ RAPIDE & MAINTENUE

1er inhibiteur de JAK* à disposition des dermatologues hospitaliers dans le rhumatisme psoriasique[1]

Réponse clinique dès la **2e semaine**[2]

Données cliniques disponibles sur **plus de 9 ans**[3**]

Plus de **200 000** patients traités[4**]

XELJANZ en association au MTX est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD°) antérieur.

Place dans la stratégie thérapeutique[1] : la Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel, les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de XELJANZ (tofacitinib) se situe principalement après échec d'au moins un anti-TNF.

MÉDICAMENT D'EXCEPTION, PRESCRIPTION EN CONFORMITÉ AVEC 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. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur http://www.signalement-sante.gouv.fr.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellements réservés aux spécialistes en rhumatologie et en dermatologie. Remb. Séc. Soc. à 65% selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique). Collect.

Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique du médicament en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : *http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/*

* AMM obtenue le 25/06/18. ** Toutes indications confondues. ° Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

1. Avis de la Commission de Transparence XELJANZ du 5 décembre 2018. 2. RCP XELJANZ. Délais d'apparition de la réponse clinique dès la 2e semaine dans les études OPAL Broaden et OPAL Beyond. 3.ORAL Sequel. Wollenhaupt J *et al. Arthritis Research & Therapy* 2019;21(1):89. 4. Données internes Pfizer Inc, New York, NY.

TBWA\Adelphi - Visa n°20/01/68330200/PM/024 - V1 - PP-XEL-FRA-0157 - Janvier 2020. Pfizer Société par actions simplifiée au capital de 47.570 €. Siège social 23-25 avenue du Docteur Lannelongue – 75014 Paris. 433 623 550 RCS Paris. Locataire-gérant de Pfizer Holding France.

Pfizer *Inflammation et Immunologie*

JIRD

16es Journées Interactives de Réalités Thérapeutiques en Dermatologie

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Jeudi 14 octobre 2021

Épigénétique et génétique : une nouvelle approche en dermatologie

Concepteur : Pr Smaïl Hadj-Rabia

Dermatoses infantiles systémiques

Conceptrice : Dr Maryam Piram

Vendredi 15 octobre 2021

La main en dermatologie

Concepteurs : Prs Camille Francès et Philippe Berbis

taltz® (ixékizumab) injectable

PSORIASIS EN PLAQUES : Taltz® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. [1]

Place dans la stratégie thérapeutique : Taltz® est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie

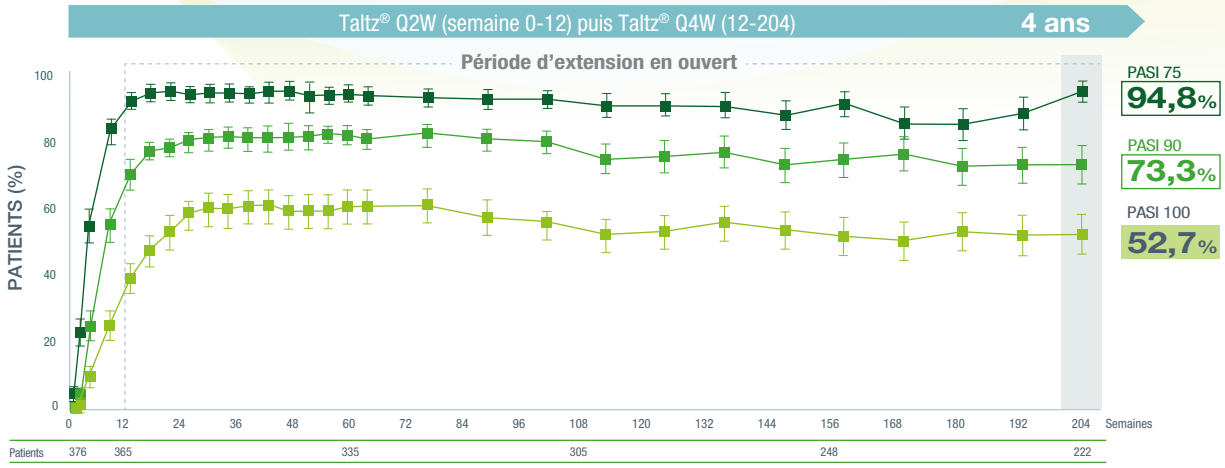
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. [2]

ÉTUDE UNCOVER-3 RÉSULTATS D'EFFICACITÉ À 12 SEMAINES PUIS À 4 ANS [3]

Co-critères principaux d'efficacité à la semaine 12 (NRI) [1]

	TALTZ® Q2W (n=385)	Étanercept (n=382)	Placebo (n=193)
Score sPGA 0/1#	80,5 %*§	41,6 %*	6,7%
Réponse PASI 75	87,3 %*§	53,4 %*	7,3%

Évolution des scores PASI chez les patients traités par Taltz® Q2W/Q4W ##(MI) [3]



*NRI : non responder imputation. * $p < 0,001$ vs placebo ; § $p < 0,001$ vs étanercept ; # avec une amélioration du sPGA • 2 points par rapport à l'inclusion ; ## Les données d'efficacité présentées sont celles correspondantes aux patients traités par Taltz® à la dose de l'AMM. Ces données d'efficacité ont été évaluées selon 3 méthodes statistiques. La méthode en imputation multiple est présentée ici. MI : multiple imputation. Les données manquantes ont été imputées pour estimer ce qu'auraient été les observations si le patient avait poursuivi le traitement à l'étude.*

MÉTHODOLOGIE [4]

L'étude UNCOVER-3 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *vs* placebo et *vs* étanercept. 1346 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ont été randomisés dans 4 groupes de traitement selon un ratio de 2:2:2:1.

En période d'induction, l'étude comportait un bras supplémentaire: ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines. Ce bras n'est pas présenté car cette posologie n'a pas été retenue dans l'AMM de Taltz®.

Taltz® : dose initiale de 160 mg puis 80 mg Q2W jusqu'à la semaine 12, puis Q4W ; **Etanercept :** 50 mg 2 fois par semaine jusqu'à la semaine 12 puis d'une période de wash-out de 4 semaines suivi de 80 mg de Taltz® Q4W ; **Placebo** jusqu'à la semaine 12 puis une dose initiale de Taltz® 160 mg puis 80 mg Q4W jusqu'à 4 ans. A partir de la semaine 12, tous les patients passaient à un traitement par Taltz® toutes les 4 semaines sur la période d'extension en ouvert.

TOLÉRANCE DE 12 SEMAINES À 4 ANS [3]

Effets indésirables†	Population totale traitée Taltz® (n = 1274) n (%)
EI apparus sous traitement‡	1129 (88,6)
• Léger	292 (22,9)
• Modéré	609 (47,8)
• Sévère	228 (17,9)
EI graves	230 (18,1)
EI ayant entrainé un arrêt de traitement	120 (9,4)
Décès	8 (0,6)
EI fréquents apparus sous traitement (≥ 8 %)*	
• Rhinopharyngite	363 (28,5)
• Infection des voies respiratoires supérieures	138 (10,8)
• Réactions au site d'injection	100 (7,8)
• Céphalée	87 (6,8)
• Douleur dorsale	96 (7,5)
• Bronchite	95 (7,5)
• Sinusite	80 (6,3)
• Hypertension	96 (7,5)
• Arthralgie	99 (7,8)
EI d'intérêt particulier apparus sous traitement	
• Cancers	28 (2,2)
• Évènements vasculaires cérébraux	40 (3,1)
• Infections à *Candida*	66 (5,2)
• Maladie de Crohn	4 (0,3)
• Rectocolite hémorragique	4 (0,3)
Neutropénie	
• Grade 3	7 (0,5)
• Grade 4	2 (0,2)

† Les EI incluent les EI qui sont apparus ou se sont aggravés durant la période d'extension en ouvert. Ces EI sont cumulatifs et incluent les EI de la phase d'extension qui sont apparus avant la semaine 204 ; ‡ Pour les patients ayant > 1 occurrence d'un même évènement, la sévérité retenue était la plus grave ; * Les EI fréquents incluent tout EI intervenant chez • 8 % dans un des bras de traitement dans la période d'extension.

PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ® [1]

Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente (≥ 1/10) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (incluant la rhinopharyngite) et les réactions au site d'injection. **Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100 à < 1/10)** ont été les infections fongiques à dermatophytes, l'herpès simplex (mucocutané)‡, les douleurs oro-pharyngées, et les nausées.

‡ Regroupe les événements définis par les termes préférentiels d'herpès labial, d'herpès simplex, d'herpès génital, de dermatite herpétiforme et d'herpès simplex génital.

Pour plus d'information sur les événements indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

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

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

▼ **Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.** [1]

VIVACTIS_INNOVATIONS. 19/10/61077659/PM/009 · PP-IXF-FR-0606 · Octobre 2019 · ©Lilly. Tous droits de reproduction réservés. S.A.S au capital de 375 713 701 € · RCS 609 849 153 R.C.S. Nanterre

1. Résumé des caractéristiques du produit Taltz® ; 2. Taltz®: Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016 ; 3. Lebwohl MG, *et al*. Ixekizumab Sustains High Level of Efficacy and Favorable Safety Profile Over 4 Years in Patients With Moderate Psoriasis: Results From UNCOVER-3 Study. doi: 10.1111/jdv.15921. ; 4. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, *et al*. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER 2 and UNCOVER 3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-551.

Lilly

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 : 4e trimestre 2020

Sommaire

Octobre 2020

n° 294

Revues générales

8 **Téléconsultations, téléexpertises : aspects pratiques pour une appropriation sereine**
M. Bataille

17 **Dermatite atopique : de l'importance de définir avec son patient les objectifs thérapeutiques à l'heure des biothérapies**
P.-A. Becherel

22 **Drogues dures et peau**
J. Dubois, P. Del Giudice, D. Tennstedt

40 **Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?**
M.-A. Dommergues

Cas clinique

46 **De petites papules à ne pas négliger**
C. Lepelletier

Immunologie pour le praticien

48 **Les lymphocytes T régulateurs**
O. Dereure

Confrontation anatomoclinique

50 **Maladies bulleuses**
M.-D. Vignon-Pennamen

Un bulletin d'abonnement est en page 16.

Image de couverture
©Andrii Vodolazhskyi@shutterstock.

Revues générales

Téléconsultations, téléexpertises : aspects pratiques pour une appropriation sereine

RÉSUMÉ : La télémédecine est en plein déploiement, formidablement accéléré par l'actualité et l'épidémie de COVID-19. La dermatologie en est une spécialité pionnière et s'y prête particulièrement. Avec cette nouvelle modalité d'exercice médical, il faut désormais s'attacher à s'y former et respecter le cadre réglementaire. La mise en place pratique nécessite de connaître les avantages et les limites, afin de la faire correspondre à ses besoins médicaux et d'en faire un usage pertinent. Il faut également connaître quelques écueils et fausses idées qui pourraient décevoir. Il est notamment important d'envisager la structuration d'un réseau ou de filières de soins et d'organiser, lorsque cela est nécessaire, l'accès à une consultation présentielle.

M. BATAILLE
Service de Médecine interne,
CHR de SAINT-OMER ;
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent de Paul, GHICL, LILLE ;
Secrétaire du Groupe de Télé-Dermatologie & e-Santé de la SFD.

La télédermatologie est désormais à maturité en France. Les aspects techniques, réglementaires, financiers et organisationnels ont été clarifiés pour la téléconsultation et la téléexpertise, les deux principaux actes de télémédecine pour le dermatologue dans notre pays. En effet, la place prépondérante du visuel dans la démarche diagnostique pour notre discipline donne tout son sens à cette médecine à distance avec transfert d'images. Outre l'étape de diagnostic initial, la télémédecine offre également des possibilités pour le suivi, notamment des pathologies cutanées chroniques. Les distances et les contacts physiques sont, un temps, abolis.

Nombreux en voient l'intérêt. Chacun peut désormais s'y mettre. Presque tous en ont désormais une expérience : que ce soit depuis la crise sanitaire liée à l'épidémie de SARS-CoV-2 (COVID-19), qui a entraîné une mise à la téléconsultation "à pas forcé", ou la réponse à des avis comportant des photographies (trop souvent de manière "informelle", par SMS ou mail, etc.). Les patients sont globalement favorables à l'usage du numérique pour leur santé.

Donc en pratique nous y sommes déjà, consciemment ou non, bon gré ou mal gré ! Il faut maintenant s'attacher à respecter les règles et les bonnes pratiques, comprendre les intérêts et les limites, éviter les écueils, pour intégrer la télémédecine intelligemment à sa pratique quotidienne.

Bases réglementaires

La télémédecine fait partie de l'exercice médical : à ce titre, les principes fondamentaux de respect du secret médical, d'information du patient et de respect de son consentement, de traçabilité et de tenue du dossier médical doivent être respectés. La responsabilité médicale est inchangée.

Il s'agit d'un acte médical réalisé à distance par les technologies de l'informatique et de la communication dans un but de prévention, de diagnostic ou de soin. En font partie la téléconsultation,

LE PSORIASIS NE SE LIMITE PAS À MA PEAU

JE CONNAIS LES SIGNES AUXQUELS ÊTRE ATTENTIVE, ET VOUS ?

Je ne laisserai jamais mon psoriasis m'empêcher d'être DJ et de mixer ma musique librement.

Quand j'ai su que mon psoriasis pouvait être associé à un rhumatisme psoriasique provoquant douleurs et gonflements aux articulations [1], j'en ai tout de suite parlé à mon dermatologue et il m'a tout expliqué.

PARLEZ-EN À VOTRE DERMATOLOGUE

pour comprendre comment le psoriasis ne se limite pas à votre peau.

www.viadermato-psoriasis.fr

NOVARTIS en collaboration avec Association France Psoriasis – Association Pour la Lutte Contre le Psoriasis

1. Lloyd *et al.* Psoriatic Arthritis: An Update. 2012

I456110 - Juin 2020 - Copyright Novartis Pharma SAS

Revues générales

qui correspond à une consultation à distance par visioconférence, le patient pouvant être assisté (***fig. 1***), et la téléexpertise, qui correspond à un avis entre médecins pouvant contenir des photographies (***fig. 2***) [1].

La sécurisation des données est indispensable. Lorsqu'un stockage de ces dernières est nécessaire (téléexpertise, documents d'une téléconsultation, notamment l'ordonnance), il doit l'être sur un serveur agréé par l'Agence du numérique en santé. Ce processus doit faire l'objet d'un enregistrement CNIL et respecter le RGPD (règlement général sur la protection des données). L'accès à ces données, et donc l'identification et l'authentification du médecin, se doit d'être sécurisé. L'ordonnance numérique fait également l'objet d'une réglementation spécifique : fichier non modifiable (type PDF), transmission par voie sécurisée (une boîte mail classique n'est pas adaptée), prescripteur dûment identifié (idéalement par une signature électronique).

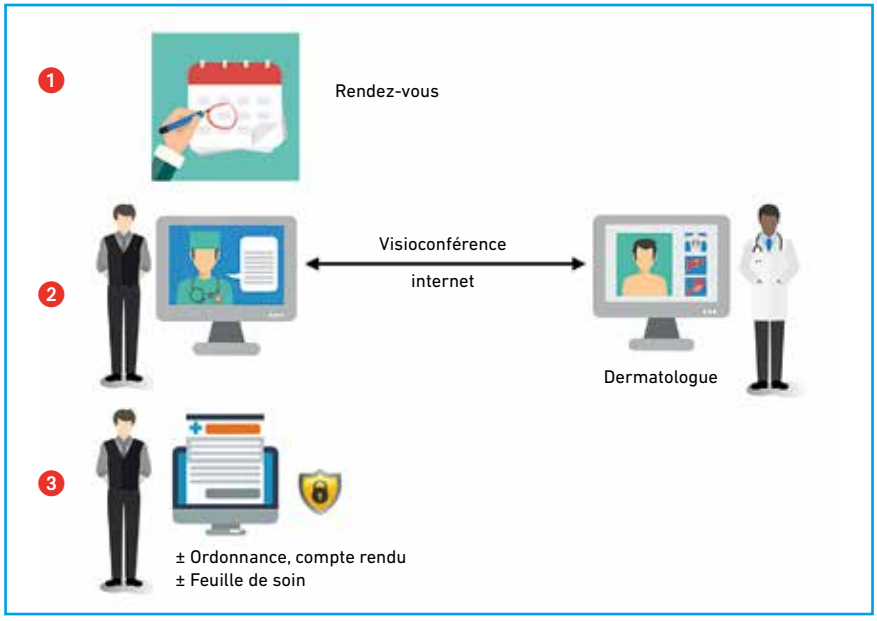


Fig. 1 : Téléconsultation. Illustrations réalisées grâce aux ressources de freepik.com (makyzz, macrovector, rawpixel.com, gstudioimagen, flaticon.com, brgfx).

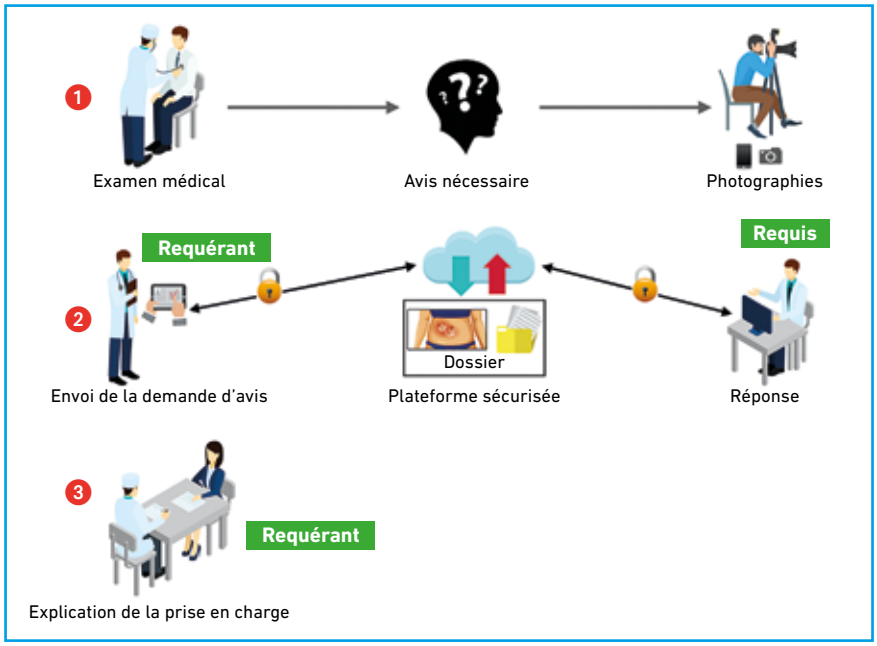


Fig. 2 : Télexpertise. Illustrations réalisées grâce aux ressources de freepik.com (makyzz, macrovector, rawpixel.com, gstudioimagen, flaticon.com, brgfx).

Les avis médicaux "informels" par texto (SMS ou MMS), mail non sécurisé, application non sécurisée (comme Messenger ou WhatsApp) ne respectent pas la réglementation ; il faut désormais s'efforcer de les faire correspondre à ce cadre qui garantit le secret médical.

D'autres obligations ont été spécifiquement imposées. Il s'agit notamment de la rédaction d'un compte rendu et de tracer un éventuel problème technique.

Enfin, il faut être formé à la télémédecine et suivre les recommandations et bonnes pratiques.

Intérêts et écueils

Il est essentiel de bien comprendre les usages pertinents de la téléconsultation et de la téléexpertise. Ils doivent correspondre à votre besoin médical et/ou organisationnel. Il faut donc établir précisément ce dernier, voir si la télémédecine peut y répondre (***tableau I***) et ensuite étudier quelle modalité sera la plus adaptée : la téléconsultation ou la téléexpertise. Chacune a en effet ses avantages et ses inconvénients (***tableau II***).

En dermatologie, les usages sont multiples :

>>> Pour la téléconsultation, on pourra favoriser la prise en charge de personnes isolées ou éloignées géographiquement,

	Souvent adapté	Difficultés possibles
Zones géographiques	Bonne couverture numérique	"Zone blanche" numérique
Publics (patient en TLC, médecin en TLX)	Familiers avec les outils du numérique (jeunes, habitués, etc.)	Non familiers avec les outils du numérique (âgés, handicapés, non équipés, etc.)
Problématiques médicales	Suivi pour la TLC Diagnostic pour la TLX Tri pour la TLC et la TLX	Diagnostic pointu pour la TLC, voire la TLX Dermatose diffuse en TLX
Topographie de l'atteinte cutanée	Zones découvertes et facilement accessibles	Zones pileuses (cuir chevelu, etc.) Zones difficilement accessibles seul pour la TLC (dos, périnée, pieds, etc.)
Examen/outil/acte technique	Pas besoin de palper ou d'outil spécifique pour le diagnostic Pas d'intervention thérapeutique prévisible	Besoin de palper, de dermoscopie (sauf en TLX si équipé), de biopsie Intervention : exérèse, cryothérapie, laser, etc.

Tableau I : Usages *a priori* adaptés ou difficiles de la télémédecine en dermatologie. TLC : téléconsultation ; TLX : téléexpertise.

	Téléconsultation	Téléexpertise
Personnes	Patient à médecin	Médecin à médecin
Temporalité	Direct	(±) différé
Organisation	Rendez-vous	Libre (quand on veut) (±) délai de réponse à respecter
	Pas de réseau médical indispensable	Réseau médical à établir
Outil technique	Caméra (webcam)	Appareil photo
	Outil de visio Envoi sécurisé de documents/ordonnance (application ou site)	Application/site sécurisé
Limites	Qualité de la vidéo	Qualité des photographies
	Qualité de la connexion	Qualité des informations
	Organisation ± complexe	Pas d'interactivité immédiate
	Dépendance vis-à-vis du patient	Dépendance vis-à-vis du médecin
Temps passé (*versus* consultation)	= ou > (variable)	< ou = (variable)
Performance diagnostique (*versus* consultation)	70 ± 7 % [2]	73 ± 15 % [2]

Tableau II : Comparatif téléconsultation *versus* téléexpertise.

de personnes dont les déplacements sont difficiles (personnes dépendantes comme les résidents d'Ehpad, prisonniers, militaires), le suivi de pathologies chroniques ou le renouvellement de traitement, l'annonce de résultats (en remplacement de l'appel téléphonique).

>>> Pour la téléexpertise, on pourra favoriser les avis diagnostiques, notamment pour les problématiques limitées à une zone comme les tumeurs cutanées ou la dermoscopie, les plaies chroniques, les atteintes localisées. C'est parfois plus délicat pour les pathologies inflammatoires diffuses étant donné la dépendance vis-à-vis du requérant pour avoir les informations pertinentes et les photographies des zones d'intérêt. La performance diagnostique est en effet variable selon le type de problématique, avec une concordance globalement estimée entre 70 et 90 % par rapport à la consultation classique présentielle [3]. Pour les téléexpertises de tumeurs cutanées, la question de l'usage d'un dermoscope est à poser : elle augmente les performances diagnostiques [4] mais les médecins généralistes requérants ne sont pas souvent équipés. Quoiqu'il en soit, même sans dermoscopie, un premier tri peut être opéré et une attitude conseillée (consultation urgente ou non, contrôle par le médecin requérant ou par nouvelle téléexpertise, traitement topique, etc.).

La télémédecine peut aussi avoir des intérêts organisationnels. Le tri est un usage qui paraît particulièrement pertinent en dermatologie [3, 5]. Une étude a montré que la télédermatologie (téléexpertise) peut éviter jusqu'à 20 % de consultations présentielles [6]. Elle peut également limiter les déplacements et les coûts reliés [3, 4]. Elle peut permettre la mise en place de réseaux ou filières de soins pour des problématiques spécifiques (tumeurs et dermos-

Revues générales

copie ou chirurgie, plaies chroniques, urgences, etc.) et faciliter l'accès au spécialiste. Elle peut aider à l'organisation des soins dans les zones sous-dotées médicalement ("déserts médicaux") – à condition que ce ne soit pas aussi des zones blanches ("déserts numériques") ! – et limiter le renoncement aux soins dans ces zones ou chez certaines populations fragiles (résidents de structures médico-sociales, prisonniers).

Ou bien sûr, en cas d'épidémie, elle permet d'annihiler les contacts et le risque de contagion, de diffusion de l'épidémie et d'être infecté. C'est devenu concret ces derniers mois avec l'épidémie de COVID-19, la téléconsultation est alors la règle pour tout patient malade ou suspect. Durant le confinement, cela a permis de maintenir une activité, un suivi et un lien avec les patients, et de répondre aux demandes de la population.

Ce pourrait être un mode d'exercice pour les dermatologues malades, handicapés ou retraités, afin de maintenir une activité, à condition qu'ils soient associés à des cabinets de proximité par un réseau.

Il faut avoir conscience du temps nécessaire à la réalisation d'un acte, qui est variable selon la problématique médicale et la modalité choisie (téléexpertise ou téléconsultation) :
– pour la téléconsultation, le temps d'examen visuel peut être plus long, tout comme le temps de rédaction d'ordonnance ;
– pour la téléexpertise, il faut prendre en compte le temps supplémentaire de prise des photographies et rédaction de la demande par le requérant (en plus du temps de consultation), qui peut être un frein. Elle peut en revanche être rapide pour le requérant s'il dispose de toutes les informations nécessaires.

A contrario, la télémédecine n'est pas la solution miracle. Tout ne peut pas se faire par télémédecine. Des craintes, voire des fantasmes, planent autour et sont à déconstruire, comme la résolution des problématiques de démographie médicale, le remplacement de l'humain par l'intelligence artificielle, etc. Le gain de temps potentiel n'est pas une évidence, il dépendra de votre usage médical de la télémédecine et des facteurs organisationnels. La crainte d'une perte du lien humain serait légitime si la pratique devenait exclusivement numérique.

La télémédecine est une modalité d'exercer la médecine supplémentaire et complémentaire de la pratique conventionnelle, qui doit répondre à un besoin médical qui vous concerne. Elle peut venir en amont, à la place ou en aval de la consultation présentielle habituelle, selon votre organisation.

Financement

1. Par l'Assurance Maladie

La téléconsultation doit se faire dans le parcours de soins et chez un patient déjà connu (vu dans les 12 derniers mois), sauf exceptions (urgence, enfant < 16 ans, médecin traitant indisponible ou pas de médecin traitant). Récemment, la levée temporaire de ces restrictions durant le confinement a permis une explosion du nombre de téléconsultations. Elle est remboursée selon les mêmes règles qu'une consultation habituelle. Un code spécifique "TC" a été créé (***tableau III***). Les dépassements d'honoraires sont envisageables pour la téléconsultation selon les modalités de conventionnement.

La téléexpertise est prise en charge à 100 % pour les personnes en ALD (que le problème soit ou non en lien avec celle-ci), les personnes vivant dans des zones sous-dotées, les personnes atteintes d'une maladie rare, les résidents des Ehpad, les prisonniers. Ces conditions restrictives sont un frein à son déploiement. Il existe deux niveaux de téléexpertise selon la complexité, avec chacune un code spécifique "TE1"

Médecin spécialiste – hors médecin généraliste ou spécialiste en médecine générale, pédiatre, psychiatre, neurologue et neuropsychiatre – (en métropole)		
	Médecin S1 ou S2 OPTAM/OPTAM-CO ou S2 sans OPTAM/OPTAM-CO (si respect des tarifs opposables)	Médecin S2 sans OPTAM/OPT AM-CO (si non-application des tarifs opposables)
Téléconsultation du médecin correspondant avec retour au médecin traitant	TC (23 €) + MPC (2 €) + MCS (5 €) = **30 €**	TC = **23 €**
Téléconsultation du médecin traitant	TC (23 €) + MPC (2 €) = **25 €**	TC = **23 €**

Tableau III : Remboursement de la téléconsultation (d'après l'Assurance Maladie [7]).

Niveau	Rémunération du médecin requérant (forfait annuel dans la limite de 500 € par an)	Rémunération du médecin requis (paiement à l'acte)
Téléexpertise de 1er niveau (TE1) Avis donné sur une question circonscrite sans nécessité de réaliser une étude approfondie	**5 €** par téléexpertise	**12 €** par téléexpertise (dans la limite de 4 actes par an, par médecin, pour un même patient)
Téléexpertise de 2nd niveau (TE2) Avis en réponse à une situation médicale complexe après étude approfondie.	**10 €** par téléexpertise	**20 €** par téléexpertise (dans la limite de 2 actes par an, par médecin, pour un même patient)

Tableau IV : Remboursement de la téléexpertise (d'après l'Assurance Maladie [8]).

En partenariat avec

réalités
thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Les **Laboratoires A-DERMA** vous invitent à la *webconférence en direct*

Dermatite atopique : l'engagement des patients dans leur traitement

Modérateur : Pr Smaïl Hadj-Rabia, Dermatologue, Hôpital Necker, Paris

Jeudi 12 novembre 2020
de 20 h 30 à 21 h 30

- **Atopie et génétique**
  Pr Smaïl Hadj-Rabia – Dermatologue, Hôpital Necker, Paris
- **Le traitement de fond de la dermatite atopique : les émollients, quel que soit le degré de sévérité**
  Pr Anne-Claire Bursztejn – Dermatologue, CHRU, Nancy
- **Les ateliers de l'atopie au tournant de la décennie**
  Mme Hélène Dufresne – École de l'atopie, Hôpital Necker, Paris
- **Le fardeau de la DA : perceptions différentes entre le médecin et le patient**
  Dr Valérie Bronsard – Dermatologue, Cagnes-sur-Mer

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

Pendant toute la durée de la webconférence,
vous pourrez poser **EN DIRECT** vos questions aux experts

Revues générales

ou "TE2" (***tableau IV***). Le patient ne doit pas obligatoirement être connu du requis, même pour la téléexpertise de second niveau (ce qui était le cas jusque fin 2019).

Un forfait structure est prévu avec 2 volets (l'un pour s'équiper en vidéotransmission, mettre à jour les équipements informatiques et s'abonner à une plateforme de télémédecine ; l'autre pour s'équiper en outils médicaux connectés comme la caméra ou un dermoscope, par exemple).

2. Autres

Tout schéma de financement est possible, tant qu'il est contractuel et réglementaire. On peut citer par exemple des téléexpertises facturées à un établissement de santé, ou des plateformes privées de télémédecine qui facturent au patient ou qui ont des contrats rémunérés avec les mutuelles.

Mise en place pratique et déroulé : recette !

Le groupe de Télédermatologie & e-santé (TELDES) de la Société Française de Dermatologie (SFD) a mis en place des fiches à cet effet [9]. L'échange entre confrères est source de conseils utiles pour faciliter la mise en place.

1. Préalable

>>> Il faut que la télémédecine réponde à votre besoin médical ou organisationnel : pourquoi ou pour quoi ?

>>> Il faut ensuite déterminer quelle en sera la modalité, selon les objectifs définis et les avantages/inconvénients de chacune : téléconsultation et/ou téléexpertise ?

>>> Il faut choisir la solution technique, selon votre cahier des charges :
– plateforme de télémédecine (privée ou régionale ?) ;
– réseau de télécommunication (Internet ou 3G/4G) : quel industriel ?
Outre le respect de la sécurisation des données de santé, l'ergonomie est un élément essentiel.

>>> Il faut établir, si besoin, un réseau médical, notamment pour la téléexpertise : quels intervenants ? rôle de chacun ? délai de réponse ? organisation si requis indisponible ? suites de la prise en charge (notamment si nécessité de consultation présentielle) ?

>>> Il faut que les professionnels utilisateurs (médecin requérant, médecin requis voire assistant paramédical) soient formés à la télémédecine, à l'outil numérique et à la prise de photographies médicales pour les téléexpertises. Des règles de bonnes pratiques données par la HAS sont disponibles [10]. Le groupe TELDES de la SFD travaille sur l'élaboration de recommandations pour les photographies.

>>> Il faut contractualiser : avec les industriels et si besoin avec le réseau médical créé (un guide méthodologique a été mis à disposition par la Direction générale de l'Offre de soins) [11]. Un double de la convention médicale doit être envoyé au conseil départemental de l'Ordre des médecins. Il faut en informer son assurance professionnelle (RCP).

>>> Il faut revoir ou adapter son organisation personnelle pour y intégrer cette nouvelle activité. Si elle est significative, il est préférable de réserver certaines plages horaires pour cela. En période de risque épidémique, il pourrait être intéressant d'alterner une consultation présentielle avec une téléconsultation.

Une fois que vous êtes prêt, faites quelques tests pour vous familiariser avec l'outil et la procédure.

2. Avant l'acte

Pour la téléconsultation, il faut définir un rendez-vous et faire parvenir la procédure de connexion au patient. Il faudra sélectionner les patients d'accord et capables d'utiliser les outils du numérique ou pouvant recevoir une aide pour cela. Les personnes non autonomes devront aussi être aidées.

Pour la téléconsultation et la téléexpertise, vous devrez vous assurer que le patient a été informé et que son consen-

POINTS **FORTS**

- Plus que jamais d'actualité ! Réponse à des avis photographiques, épidémie de COVID-19… nous y sommes déjà !
- La sécurisation des données est indispensable pour tout acte (notamment l'envoi d'ordonnance en téléconsultation, les échanges médicaux en téléexpertise).
- Il faut bien en définir l'usage et son organisation dans sa pratique personnelle.
- Il faut envisager la mise en place d'un réseau ou d'une filière de soins.
- Téléconsultation et téléexpertise sont complémentaires de la médecine présentielle "traditionnelle" : ce sont des outils supplémentaires de la pratique médicale.

tement a été recueilli (des fiches ont été mises en place par le groupe TELDES de la SFD pour vous y aider) [9]. Il est utile de donner quelques conseils au patient pour le bon déroulement de la téléconsultation (ponctualité, bande passante suffisante, endroit calme et lumineux, dossier médical prêt, tierce personne disponible pour aider si besoin, etc.).

3. Réalisation de l'acte

>>> Pour la téléconsultation, patient et médecin se connectent. La consultation se déroule par visioconférence. Efforcez-vous de bien articuler et parler fort, parlez chacun votre tour, ayez le numéro de téléphone du patient à proximité pour le joindre en cas de problème technique. En cas d'échange de documents médicaux numériques, cela doit se faire par un canal sécurisé. Si besoin, des ordonnances numériques sont rédigées, elles doivent être non modifiables (type format PDF) avec identification du prescripteur et envoyées par voie sécurisée. Le paiement est demandé au patient (par l'application de télémédecine, par un moyen de e-paiement comme PayPal ou Lydia pour ne citer qu'eux, par virement bancaire) et une feuille de soins électronique rédigée (en libéral, procédure SESAM sans Vitale ± appel ADRi).

>>> Pour la téléexpertise, le requérant rédige la demande en renseignant les informations administratives et médicales utiles et en y intégrant les photographies prises, puis il l'envoie. Le requis y répond, dans le délai fixé par la convention (s'il a été défini). S'il y a besoin d'informations supplémentaires, des échanges avec le requérant peuvent avoir lieu. Le dossier est facturé par le requis à l'Assurance Maladie (en libéral, procédure SESAM sans Vitale avec appel ADRi).

Pour la téléconsultation et la téléexpertise, il faut s'identifier avec des codes personnels confidentiels à l'outil de télémédecine. Un compte rendu doit être rédigé, intégré à votre dossier médical et transmis par voie sécurisée au médecin demandeur (transmission obligatoire pour la téléexpertise). Si un problème technique a eu lieu, il doit y être tracé.

4. Après l'acte

Il faut s'assurer de la continuité de la prise en charge. Si le patient doit être vu en consultation présentielle, il est recommandé que cela soit prévu et organisé : il peut être vu par vous-même ou un confrère à proximité de son domicile ou référent dans la problématique (plaies chroniques, chirurgie tumorale, etc.), dans le cadre d'un réseau ou d'une filière de soins. Si cette consultation est relativement urgente, il faudra vous organiser, notamment en ayant quelques créneaux dédiés restés libres (surtout si vous avez une activité significative de télémédecine).

5. Régulièrement

Réévaluez votre activité de télémédecine : répond-elle aux objectifs ? qu'est-ce qui fonctionne bien ou moins bien ? quelle est la satisfaction des utilisateurs/bénéficiaires ? que pourriez-vous améliorer (sur un plan médical, ou technique, ou organisationnel) ? etc.

6. Synthèse de la mise en place d'une activité de téléconsultation ou téléexpertise

Voici 10 étapes clés (***tableau V***).

1 : Définir le projet médical
2 : Respecter le cadre réglementaire
3 : Choisir l'outil numérique
4 : Mettre en place un réseau (indispensable en téléexpertise, optionnel en téléconsultation)
5 : Financer votre activité
6 : Formaliser votre projet : passer contrats et conventions avec les intervenants et industriels
7 : Former les intervenants (vous-même, médecins du réseau de léléexpertise, etc.)
8 : S'organiser pour cette nouvelle activité
9 : Débuter votre activité
10 : Réévaluer régulièrement l'activité

Tableau V : Les 10 étapes clés de la mise en place d'une activité de télémédecine.

Conclusion

Cette pratique médicale nouvelle est une opportunité, tant pour le médecin que pour le patient, à condition de respecter certaines règles essentielles et d'éviter certains écueils. Elle n'est pertinente que si elle répond à votre besoin. Elle facilite notamment l'accès aux soins et l'organisation des soins. Elle permet un tri des demandes de consultation, le suivi des patients, et la formalisation de filières de soins et des réseaux médicaux. La mise en place est désormais facile, mais nécessite une préparation. Il s'agit d'un outil supplémentaire pour la pratique médicale du dermatologue, complémentaire de la consultation présentielle classique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Articles L6316-1 et R6316-1 du code de la santé publique.
2. Kanthraj GR. A longitudinal study of consistency in diagnostic accuracy of teledermatology tools. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013;79:668-678.
3. Lee JJ, English JC. Teledermatology: a review and update. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:253-260.
4. Ferrándiz L, Ojeda-Vila T, Corrales A *et al*. Internet-based skin cancer screening using clinical images alone or in conjunction with dermoscopic images: A randomized teledermoscopy trial. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:676-682.

Revues générales

5. Eissing L, Trettel A, Augustin M. Telemedicine in dermatology : findings and experiences worldwide - a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:215-224.
6. Eminović N, de Keizer NF, Wyatt JC *et al.* Teledermatologic consultation and reduction in referrals to dermatologists: a cluster randomized controlled trial. *Arch Dermatol*, 2009;145:558-564.
7. Généralisation de la téléconsultation. Assurance Maladie, Septembre 2018. Disponible à l'adresse suivante : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Dossier-de-presse_Teleconsultation_12092018.pdf
8. Tout savoir sur la téléexpertise en 14 questions. Assurance Maladie, février 2019. Disponible à l'adresse suivante : https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/FAQ-Teleexpertise_fevrier-2019.pdf
9. Groupe de Télé-Dermatologie & e-Santé de la SFD. Fiches de mise en place de la téléconsultation et de la téléexpertise ; fiches d'information patient pour la téléconsultation et la téléexpertise. Disponibles à l'adresse suivante : https://www.sfdermato.org/site/groupe-de-teledermatologie-et-e-sante-teldes.html
10. Qualité et sécurité des actes de téléconsultation et de téléexpertise - Guide de bonnes pratiques. HAS, juin 2019. Disponible à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/guide_teleconsultation_et_teleexpertise.pdf
11. Guide méthodologique pour l'élaboration des contrats et conventions en télémédecine. Direction Nationale de l'Offre de Soins. Disponible à l'adresse suivante : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_methodologique_elaboration_contrats_et_conventions_telemedecine-2.pdf

L'auteur a 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

Dermatite atopique : de l'importance de définir avec son patient les objectifs thérapeutiques à l'heure des biothérapies

RÉSUMÉ : Les objectifs thérapeutiques que l'on peut désormais espérer dans la dermatite atopique sont bouleversés par l'arrivée des biothérapies et des thérapies ciblées. Des espoirs de blanchiment et d'amélioration nette du prurit peuvent concerner plus de 2/3 des malades avec le dupilumab, première molécule d'une longue lignée à venir.

Ce saut conceptuel nous permet de redéfinir les objectifs avec nos malades modérés à sévères, non seulement en termes de soulagement immédiat, mais aussi de maintenance des résultats à long terme avec un minimum d'effets secondaires.

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

La dermatite atopique (DA) est à l'aube de connaître la même révolution thérapeutique que le psoriasis il y a quelques années. La première biothérapie, le dupilumab (anti-IL4/IL13 récepteur), précède l'arrivée de nombreuses autres molécules dans les années qui viennent : autres anti-récepteurs à l'IL4 et l'IL13, anti-IL13 purs, anti-IL31, JAK inhibiteurs (***fig. 1***)…

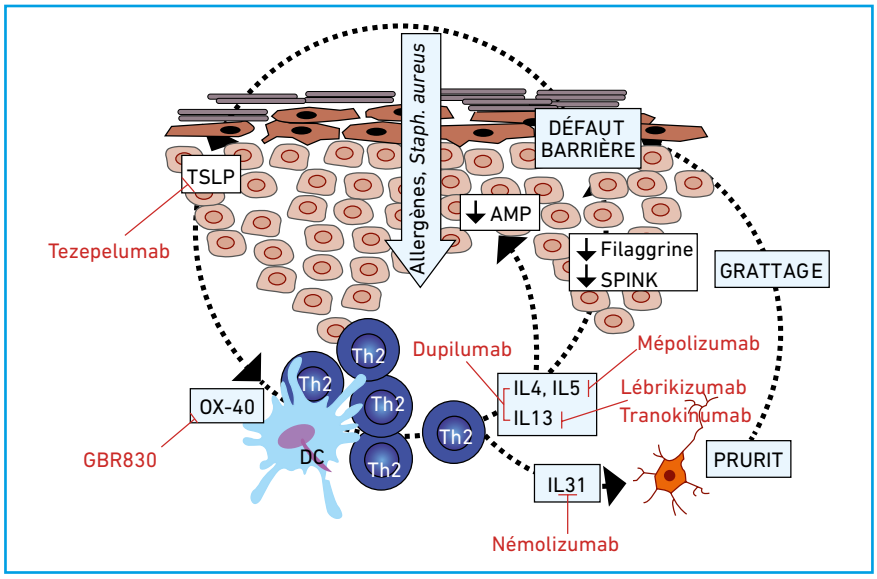


Fig. 1 : Cibles thérapeutiques actuelles et futures pour les biothérapies dans la DA (adapté de [1]).

Revues générales

Dès qu'un changement de paradigme apparaît, avec un véritable saut qualitatif dans les résultats thérapeutiques attendus, les objectifs à définir avec nos patients doivent également s'adapter et deviennent bien sûr plus exigeants.

Résultats obtenus avec le dupilumab : que peuvent désormais espérer nos patients ?

Une seule biothérapie a obtenu l'agrément en France, en Europe et aux États-Unis, le dupilumab, dès l'âge de 12 ans (les études concernant les enfants de 6 à 11 ans sont en cours). C'est à partir des espoirs suscités par les résultats de cette molécule que des objectifs raisonnables nouveaux peuvent se dessiner pour nos patients (ci-après les derniers résultats ayant abouti à l'extension d'AMM récente pour les adolescents, ***fig. 2***).

De quoi parle-t-on ? Rappel des indications et du mode d'action

On rappelle l'AMM du dupilumab, indiqué dans le traitement de la DA modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique. C'est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

Le dupilumab est la première biothérapie à avoir obtenu une AMM dans la DA. Les résultats thérapeutiques qu'apporte ce nouveau médicament constituent une véritable source d'espoir pour nos patients ayant une DA sévère et qui étaient souvent en situation d'impasse thérapeutique.

En inhibant la signalisation de l'IL4 et de l'IL13, cytokines clés impliquées dans le processus immunologique de la DA, le dupilumab, anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4, permet de contrôler l'hyperactivation Th2 du système immunitaire à l'origine de l'inflammation atopique (même si le rôle de l'IL4 semble accessoire comparé à celui de l'IL13) [3].

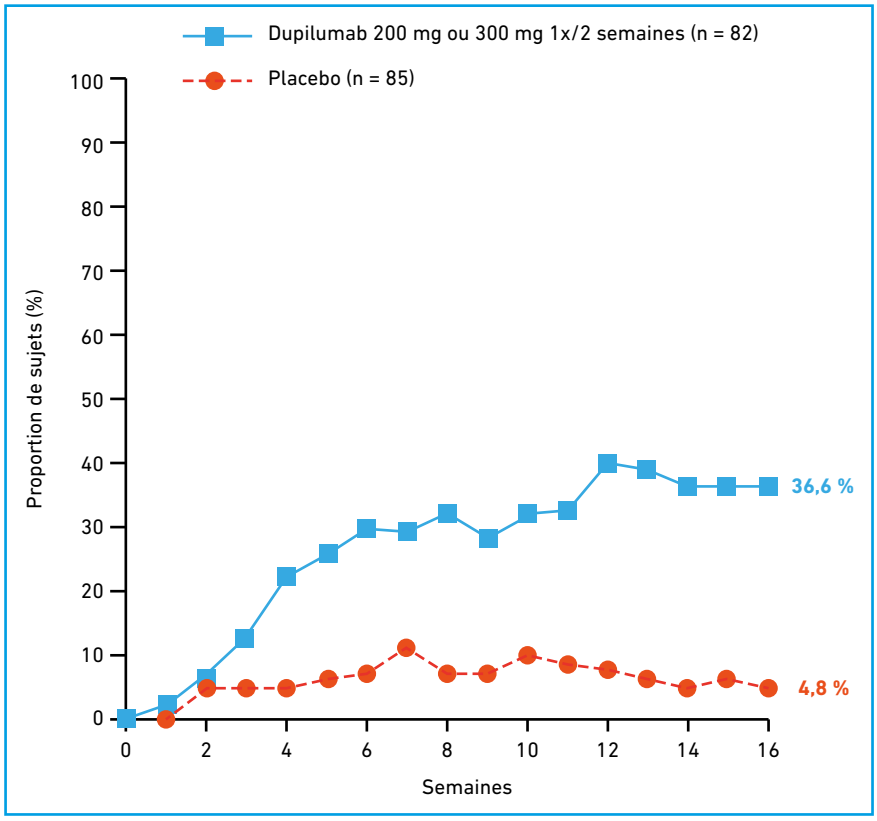


Fig. 2 : Proportion de patients adolescents avec une amélioration ≥ 4 points du score NRS (échelle de prurit) dans l'étude AD-1526a (FAS)b (adapté de [2]) : différence très nette avec le placebo, très significative.

Des essais cliniques aux données post-hoc

Le programme de développement du dupilumab dans la DA de l'adulte a inclus 3 561 patients. Son efficacité et sa tolérance, en association ou non aux dermocorticoïdes, ont été évaluées par 5 études randomisées et contrôlées de phase III et par une étude en ouvert de suivi à long terme. Les résultats ont été homogènes entre les études et ont montré une efficacité du dupilumab significativement supérieure à celle du placebo (associé ou non à des dermocorticoïdes) avec une amélioration rapide, dès les premières semaines du traitement, et maintenue jusqu'à 52 semaines sur l'étendue, la sévérité des lésions, du prurit et des différentes mesures de qualité de vie [4].

L'efficacité et la tolérance du dupilumab ont également été évaluées par l'étude CAFÉ et des analyses *post-hoc* des études CHRONOS, SOLO 1 et SOLO 2. L'ensemble de ces données a montré une efficacité et une tolérance dans cette population similaires à celles observées dans la population plus large de l'AMM. Ainsi, dans l'étude CAFÉ, après 16 semaines de traitement, le dupilumab en association à des dermocorticoïdes a montré de façon significative *versus* placebo ($p < 0{,}0001$) :
– une diminution cliniquement significative de la sévérité de la DA ;
– une diminution rapide et cliniquement pertinente du prurit ;
– une nette amélioration de la qualité de vie des patients.

Les résultats d'analyses *post-hoc* des études CHRONOS, SOLO 1 et SOLO 2 ont été similaires aux résultats de l'étude CAFÉ et ont montré en particulier

un maintien de l'efficacité à 52 semaines (pour l'analyse de l'étude CHRONOS).

Les effets indésirables identifiés avec le dupilumab sont d'intensité légère à modérée (dont la conjonctivite dans à peu près 23 % des cas dans l'étude CHRONOS), ne conduisant que rarement à l'arrêt du traitement.

Le dupilumab constitue donc une solution thérapeutique de choix en apportant une réponse à un besoin médical important (ASMR III) non couvert pour les patients adultes souffrant de DA modérée à sévère [4-6].

Dupilumab à long terme

La majorité des essais cliniques concernant le dupilumab n'ont pas dépassé 52 semaines. Une étude multicentrique ouverte sur 76 semaines correspondant à une extension d'études de phase I à III a été réalisée. L'amélioration clinique était persistante. Aux semaines 56 et 76, plus de 60 % des patients avaient un EASI 90. À la semaine 76, la plupart des patients avait un IGA de 0 ou 1. Plus de la moitié ne nécessitait aucun traitement supplémentaire. La fréquence des conjonctivites était de 10,7 %, dont la plupart minimes ou modérées (taux donc moins important que dans les essais de phase III). Elles étaient sévères dans 0,3 % des cas et ont mené à l'arrêt du traitement dans 0,2 % des cas. La majorité des conjonctivites ont régressé mais 20,7 % persistaient néanmoins à l'arrêt de l'étude [6, 7]. La tolérance et le maintien à long terme pour nos patients sont donc très bons.

Outils nécessaires à l'évaluation des objectifs : scores "patients", comment les interpréter ?

Qui dit nouveaux objectifs implique échelles d'évaluation adéquates pour apprécier ces résultats attendus. Nous discuterons ici des scores réalisables par les patients eux-mêmes, les scores médicaux (EASI, SCORAD) étant déjà largement détaillés ailleurs.

Concernant donc les scores effectués par les patients eux-mêmes et permettant d'apprécier leur point de vue, nous disposons du PO-SCORAD (*Patient Oriented-SCORAD*) correspondant au SCORAD auto-évalué et du POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) qui est un questionnaire remis au patient évaluant sur les 7 derniers jours le prurit, les troubles du sommeil et les anomalies cutanées (comprenant suintement, saignement, fissures, desquamation, sécheresse). Le score va de 0 à 28 [8].

D'autres outils d'évaluation existent : ADAM (*Atopic Dermatitis Assessment Measure*), ADQ (*Atopic Dermatitis Quickscore*), SA-EASI (*Self-Administered EASI*), mais ils ne sont que peu utilisés en pratique courante. Aucun score de qualité de vie spécifique à la dermatite atopique chez l'enfant n'existait jusqu'à présent, il est donc souvent proposé d'utiliser le DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ou le Child DLQI.

L'évaluation de la qualité de vie est d'autant plus importante que la dermatite atopique touche des localisations particulières (visage, mains, région génitale) responsables d'un retentissement important sur la qualité de vie des patients, même si la surface atteinte paraît faible. Le fardeau du traitement (temps quotidien passé à appliquer les soins, coût des traitements, fréquence des consultations médicales) doit également être évalué.

Comme l'a illustré Chalmers [8], il n'existe à ce jour aucun score permettant d'évaluer l'ensemble des composantes de la dermatite atopique – sévérité, qualité de vie, poussées, prurit, etc. – de façon reproductible et facilement réalisable (***tableau I***). L'utilisation d'un score objectif EASI ou SCORAD est nécessaire pour évaluer la sévérité de la maladie et la réponse aux traitements. Lors de la dernière réunion du groupe HOME (*Harmonising Outcomes MeAsures for Eczema*), il a été proposé d'utiliser en pratique clinique le POEM et le PO-SCORAD comme outils patients [8]. Il est utile de réaliser les scores lors de l'évaluation initiale de la dermatite atopique et après chaque modification thérapeutique pour évaluer la réponse au traitement, puis 1 à 2 fois par an.

Dernièrement, un nouveau score de qualité de vie très prometteur a été proposé, l'ADCT (*Atopic Dermatitis Control Tool*), validé désormais, qui permet de façon plus rapide et ciblée que l'échelle DLQI d'apprécier en quelques minutes, par le patient lui-même, le fardeau de sa maladie. Il présente l'avantage de proposer un seuil permettant de déterminer si oui ou non la DA est sous contrôle, et donc d'adapter le traitement avec un outil patient fiable et reproductible, très utile

POINTS FORTS

- L'arrivée d'un nouveau traitement implique généralement une modification des objectifs thérapeutiques dans la maladie considérée, surtout si le nouveau traitement, comme le dupilumab ici, représente un saut conceptuel dans la prise en charge de la maladie.
- Les objectifs désormais, dans la dermatite atopique, sont d'obtenir un score IGA ≤ 1 pour 70 % des malades.
- Cet objectif raisonnable à leur proposer s'accompagne d'une excellente tolérance et d'un maintien à long terme, ce qui est la base en effet d'un nouveau contrat thérapeutique.

	Outils utilisés par HOME COS			Autres outils						
	POEM (questionnaire auto-administré répété)	EASI (évaluation clinique répétée)	QoL spécifique à la DA (mesure répétée de la QoL)	PGA (évaluation répétée)	PO-SCORAD (évaluation répétée)	Prurit (évaluation répétée)	Troubles du sommeil (évaluation répétée)	IGA (évaluation répétée)	Poussées – évaluation de la sévérité selon les échelles validées	Semaines bien contrôlées (global)
Items importants dans le contrôle à long terme[a]										
Sévérité	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+
Qualité de vie	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–
Poussées	–	–	–	–	–	–	–	–	+	±
Stade acceptable de DA pour le patient	+	–	+	+	+	±	±	–	+	+
Prurit	+	±[d]	–	±	+	+	–	±	+	±
Items et facteurs à considérer dans la recherche de contrôle à long terme[b]										
Peut définir la DA objectivement (et probablement à l'aveugle)	–	+	–	–	–	–	–	+	–	–
Est intéressant pour la plupart des patients avec DA	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±
Comprend l'avis du patient/du parent sur l'évolution de la DA	+	–	+	+	+	+	+	–	+	+
Comprend l'avis du médecin sur l'évolution de la DA	–	+	–	–	–	–	–	+	±	±
Moins d'impact possible sur les participants à l'essai	+[e]	–	±[f]	+	±	+	+	+[e]	±	±
Facile à comprendre et résultats facilement interprétables	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±
Faisabilité[c]	+	±	+	+	+	+	±	±	±	±

Case verte (+) : l'outil évalue l'item. **Case rouge (-) :** l'outil n'évalue pas l'item. **Case orange (±) :** l'évaluation est incertaine ou dépend de comment l'item est évalué. [a, b] Aspects votés comme étant importants à considérer quand on cherche le contrôle à long terme. [c] **Vert (+) :** tous les groupes ont considéré la méthode comme étant faisable pour le COS ; **orange (±) :** au mois 4 groupes ont considéré la méthode comme étant faisable pour le COS. [d] Évaluation du prurit indirectement (excoriation). [e] Si pas trop fréquent. [f] Dépend de l'outil.

Tableau I : Scores permettant d'évaluer l'ensemble des paramètres importants dans le vécu de la dermatite atopique. **PGA :** avis du patient. **QoL :** qualité de vie. **EASI :** *Eczema area and severity index*. **IGA :** avis du médecin.

pour la prise en charge et des essais thérapeutiques futurs [9].

Selon les valeurs des scores SCORAD, EASI et DLQI, la dermatite atopique est classée comme légère, modérée ou sévère [10].

Conclusion

L'arrivée de nouveaux traitements efficaces dans une maladie redéfinit instantanément les objectifs réalistes que nous pouvons espérer, au sein du couple patient/malade. Les études sur le dupilumab laissent justement espérer des résultats très intéressants à nos malades : dans l'étude SOLO qui a comparé un placebo au dupilumab pur (sans dermocorticoïdes associés), 70 % des malades à S36 parvenaient à un IGA (c'est-à-dire l'appréciation du médecin investigateur) ≤ 1 *versus* 28 % avec le placebo, soit un résultat très significatif ($p < 0,001$) [11, 12].

Il n'existe pas d'étude comparable avec la ciclosporine qui, curieusement, n'a donné lieu qu'à peu d'essais randomisés, de faible valeur méthodologique et toujours sur le court terme [13] ; il n'y a pas non plus d'essais comparatifs entre dupilumab et ciclosporine. Néanmoins, l'expérience et l'extrapolation des études disponibles nous permettent de dire que les résultats à long terme du dupilumab sont supérieurs à ceux de la ciclosporine. La ciclosporine reste le traitement de l'urgence devant une DA très sévère avec un prurit incoercible ; à court terme, le blanchiment peut être atteint par la grande majorité de nos malades.

Mais un objectif thérapeutique raisonnable ne peut être dissocié de la tolérance qui accompagne le traitement considéré. Les effets secondaires de la ciclosporine sont à cet égard incompatibles avec un traitement prolongé (pas plus de 2 ans dans les recommandations européennes et cette durée nous semble même trop optimiste). La tolérance à long terme du dupilumab est en revanche excellente : le taux de conjonctivites, principal effet secondaire de cette thérapie ciblée, est très réduit dans les études de vraie vie (autour de 10 %, avec peu d'arrêts de traitement, moins de 1 %, plus favorable donc que dans les études de phase III).

Les objectifs thérapeutiques pour nos malades doivent donc être clairement revus à la hausse avec l'arrivée du dupilumab. Il est en effet raisonnable de leur laisser espérer une amélioration d'au moins 2/3 de leurs symptômes globaux, avec une maintenance excellente dans le temps, sans quasiment aucune perte d'efficacité. C'est la première fois dans l'histoire de la DA que de tels objectifs thérapeutiques peuvent leur être proposés.

L'histoire n'est cependant pas terminée : le *pipeline* est désormais grand ouvert et plusieurs thérapies ciblées vont arriver, avec des résultats probablement comparables. Les anti-IL13 purs seront bientôt disponibles (tralokizumab, lébrikizumab), ainsi que les inhibiteurs de JAK (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib). Une molécule particulière donne aussi des résultats prometteurs : un anticorps anti-IL31, ciblant une cytokine particulièrement impliquée dans la boucle du prurit, sans interférer avec les cytokines de base de la boucle d'activation Th2 (IL4 et IL13) [14].

BIBLIOGRAPHIE

1. Di Lucca-Chrisment J, Gilliet M. Traitements systémiques émergents de la dermatite atopique. *Rev Med Suisse*, 2018;14:685-689.
2. Totri CR, Eichenfield LF, Logan K. Prescribing practices for systemic agents in the treatment of severe pediatric atopic dermatitis in the US and Canada: The PeDRA TREAT survey. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:281-285.
3. Lee HH, Patel KR, Rastogi S *et al.* Placebo-responses in randomized controlled trials for systemic therapy in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermato*, 2020;82:62-71.
4. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real- life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:143-51.
5. Silverberg JI, Simpson EL, Ardeleanu M. Dupilumab provides important clinical benefits to patients with atopic dermatitis who do not achieve clear or almost clear skin according to the Investigator's Global Assessment: a pooled analysis of data from two phase III trials. *Br J Dermatol,* 2019;181:80-87.
6. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomized, double-blinded, placebo- controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017;389:2287-2303.
7. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol*, 2018;178:1083-1101.
8. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol*, 2004;140:1513-1519.
9. Simpson E, Eckert L, Gadkari A *et al.* Validation of the Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT©) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol*, 2019;19:15.
10. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy,* 2018;73:1284-1293.
11. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ *et al.* Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*, 2018;90:190-198.
12. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA *et al.* Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82:377-388.
13. Roekevisch E, Spuls Pi, Kuester D *et al.* Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immuno*, 2014;133:429-438.
14. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki MS *et al.* Trial of nemolizumab and topical agents for atopic dermatitis with pruritus. *N Engl J Med*, 2020;383:141-150.

L'auteur a déclaré être orateur et membre de boards stratégiques pour Sanofi.

Revues générales

Drogues dures et peau

RÉSUMÉ : L'usage de drogues "dures" a explosé partout dans le monde depuis plus de 40 ans. Il s'agit d'une problématique préoccupante, engendrant une série de conséquences sanitaires et médicales tantôt minimes, tantôt mortelles. Le système tégumentaire en témoigne largement avec l'apparition de nouvelles pathologies et leur incidence croissante. Sur le plan dermatologique, certains signes flagrants et d'autres plus subtils doivent attirer l'attention de tout clinicien correctement informé. Les complications cutanées liées à l'usage d'héroïne et/ou de cocaïne sont les plus fréquentes. Toutefois, d'autres drogues, telles la buprénorphine ou la méthadone, peuvent également être incriminées. Les dermatologues travaillant en milieu carcéral y sont particulièrement confrontés.

***A contrario* des drogues hospitalières ou du moins médicales, les substances communément trouvées dans le commerce parallèle sont bien souvent soit diluées, soit mélangées à d'autres stupéfiants. Les composants rajoutés sont parfois bien plus délétères que la drogue première.**

Bien entendu, l'usage des drogues dures est ici abordé sous le prisme dermatologique, ne négligeant par ailleurs pas les nombreuses autres complications/conséquences tant médicales que sociales et sociétales découlant de cette affection qu'est la toxicomanie[1].

J. DUBOIS[1], P. DEL GIUDICE[2], D. TENNSTEDT[3]

[1] Réseau hospitalier neuchâtelois, NEUCHÂTEL (Suisse).
[2] Unité de Dermatologie et d'Infectiologie, Hôpital Bonnet, FRÉJUS (France).
[3] Service de Dermatologie, Université Catholique de Louvain, BRUXELLES (Belgique).

Héroïne

L'héroïne est une drogue dangereuse, bien sûr illicite, obtenue par synthèse à partir de la morphine, extraite du pavot. Son usage premier fut à visée thérapeutique, mais rapidement retirée du milieu médical en raison de son inéluctable accoutumance physique. Depuis 1961, elle figure sur les tableaux des stupéfiants de la Convention des Nations Unies, établis pour lutter contre la production et le commerce des substances illégales. Cependant, l'opium, son précurseur, reste l'un des piliers de la pharmacopée traditionnelle et est toujours utilisé dans certaines médecines non occidentales.

1. Origine

Appelée diacétylmorphine ou encore diamorphine, l'héroïne est un médicament de la classe des opioïdes obtenu par acétylation de la morphine, principal alcaloïde issu du pavot. Le pavot somnifère ou le pavot à opium (*Papaver somniferum*), aussi nommé "pavot des jardins", est une espèce de plante herbacée annuelle de la famille des Papaveracea originaire d'Europe méridionale et d'Afrique du Nord.

De nombreux cultivars ornementaux existent, cependant deux variétés de pavots somnifères se distinguent :
– *Papaver somniferum* var. *album* : le pavot blanc ou pavot à opium, dont les fleurs à corolles blanches et à fruits indéhiscents contiennent des graines jaunâtres. De cette variété est extrait le latex qui permet de confectionner l'opium ;
– *Papaver somniferum* var. *nigrum* : le pavot noir, œillette ou encore pavot bleu, aux fleurs à corolles rouge violacé et à fruits

[1] Ce texte constitue une mise à jour actualisée et révisée d'un chapitre du livre *Progrès en Dermato-Allergologie* paru en 2011 aux éditions John Libbey Eurotext Montrouge, France (Tennstedt D, Bulinckx A, Del Guidice P. Drogues dures et peau, pp. 1-28).

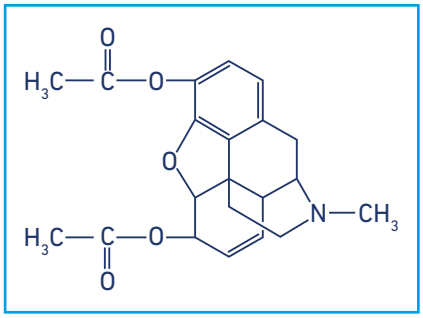


Fig. 1.

déhiscents contenant des graines gris-bleu ardoise. Il est essentiellement cultivé pour ses graines qui sont comestibles.

2. Chimie

Formule moléculaire : $C_{21}H_{23}NO_5$ (***fig. 1***).

Nom scientifique : diamorphine ou diacétylmorphine.

3. Synthèse

L'héroïne est un opiacé semi-synthétique obtenu à partir de la morphine, elle-même tirée du latex du pavot. Le latex, obtenu en incisant les capsules des graines, est ensuite dissout dans l'eau chauffée, puis mélangé à de la chaux aérienne (contenant principalement de l'hydroxyde de calcium). Ce procédé convertit la morphine de l'opium en morphénate de calcium soluble dans l'eau. L'ajout du chlorure d'aluminium permet d'en dissocier la morphine acide et d'isoler la morphine base par précipitation, récupérée par filtrage. À ce stade, la poudre est de couleur café en raison des nombreuses impuretés présentes.

La morphine base est dissoute dans de l'eau chaude contenant de l'acide chlorhydrique afin de transformer la morphine base non soluble en chlorhydrate de morphine soluble dans l'eau. Du charbon actif y est ajouté et en résorbe les impuretés. Après filtration, l'opération est répétée jusqu'à obtention d'une poudre dite raffinée et donc blanche.

Au contact de l'anhydride acétique en ébullition est alors obtenue l'héroïne base. Le mélange est chauffé pendant 4-5 heures à une température de 85 °C jusqu'à ce que la morphine soit complètement dissoute. Après cette opération, il subsiste une mixture d'eau, d'acide acétique et de diacétylmorphine (héroïne).

Un volume d'eau, triple à celui de la mixture, y est ajouté, ainsi qu'une petite quantité de chloroforme, permettant de dissoudre davantage les potentielles impuretés résiduelles. Le chloroforme se concentre alors dans le fond du récipient sous la forme d'une couche de liquide visqueux, rougeâtre et non miscible à l'eau. La couche aqueuse contenant l'héroïne est récupérée, puis traitée au charbon actif, également à visée purifiante. L'héroïne base est enfin précipitée par du carbonate de sodium. Ceci transforme la solution aqueuse contenant l'héroïne en héroïne base non soluble qui est précipitée, récupérée par filtrage puis séchée. Des étapes de purification additionnelles (charbon actif) peuvent être poursuivies jusqu'à obtention d'un produit "blanc comme neige".

Un kilogramme de morphine permet ainsi d'obtenir environ 700 g d'héroïne.

4. Formes physiques

Plusieurs appellations existent, définissant des préparations différentes :

>>> Héroïne n° 1 et 2 : ces appellations ne sont que peu utilisées. Elles correspondent théoriquement aux produits intermédiaires de la fabrication. L'héroïne n° 2 correspond à la morphine base.

>>> Héroïne n°3, ou héroïne brune, *brown sugar*, *brown*, *golden brown* et cassonade. Il s'agit d'héroïne base vendue pour être inhalée, après mélange avec divers produits de coupe pour en augmenter le volume. L'héroïne base n'est pas directement soluble dans l'eau. Pour être injectée, l'ajout d'un acide (citron, vinaigre ou acide citrique) est nécessaire. Cette héroïne base est parfois mélangée avec un volume égal de caféine afin de réduire le point de fusion du produit, ce qui facilite sa consommation par inhalation.

>>> Héroïne n° 4 : aussi désignée sous le terme "d'héroïne blanche", il s'agit du produit sous forme de sel soluble dans l'eau, en général du chlorhydrate d'héroïne. Elle se présente comme une poudre blanche à beige très fine et légère. Elle est obtenue en poussant plus loin le "raffinage" de la morphine.

>>> Héroïne *black tar* (goudron noir) : héroïne impure se présentant sous la forme d'une pâte, plus ou moins solide, de couleur noire ou brunâtre. Sa texture lui vaut l'attention particulière des fumeurs d'héroïne.

>>> Héroïne impure : héroïne mélangée (ou "coupée") à d'autres substances – quinine, lidocaïne, procaïne, paracétamol, mannitol, farine, talc, inositol, amidon de maïs, plâtre, verre pilé, lactose, caféine… Lorsque l'héroïne est coupée, il est "classique" d'ajouter de la quinine, qui lui redonnera le goût amer typique de l'héroïne.

5. Habitudes de consommation (*fig. 2 à 4*)

L'héroïne peut se consommer :
– par injection (se piquer), soit en intraveineux (*shoot*), soit en intramusculaire ou en sous-cutané ;
– par inhalation de la fumée : inhalation de vapeurs d'héroïne, chauffée la plupart du temps sur une feuille d'aluminium ou dans une cuillère ;
– ou en prisant la poudre : héroïne reniflée ou "sniffée" en intra-nasal.

L'héroïne peut être consommée en descente de la cocaïne (c'est-à-dire après) pour atténuer les effets angoissants lors de la décroissance des effets de ce produit dans l'organisme et parfois en *speedball* (cocaïne avec héroïne) afin de compenser les effets dépresseurs de

Revues générales

l'héroïne par les effets stimulants de la cocaïne.

6. Terminologie

Un lexique varié et imagé est lié à la consommation d'héroïne.

Héro, meumeu, marron, came, rabla, blanche, horse, smack, jazz, slow, poudre, drepou, cassonade, snow, brown sugar, Hélène, junk, keuch, peuf, white lady, meux, ronron, bedi : termes d'argot désignant l'héroïne.

Alu, taper un alu, chasser le dragon : méthode consistant à inhaler les vapeurs d'héroïne déposée la plupart du temps sur une feuille d'aluminium et chauffée par le dessous.

Fixer, shooter, se faire (ou se mettre) un taquet, se faire un trou, caler, tanker : synonyme d'injecter.

Flash : sentiment d'euphorie intense immédiatement provoqué par la prise d'héroïne et plus ou moins intense en fonction du mode de consommation et de l'accoutumance.

Héroïnomane, camé(e), tox' : consommateur d'héroïne.

Pompe, shooteuse, fix, flûte, stylo, sister : seringue.

Rails, traces, lignes, pointes, gouttes, tracks, traits, poutres, sentiers, poteaux : disposition en petits tas filiformes en vue d'inhalation à l'aide d'une paille. Ces termes sont communs à plusieurs drogues.

Kepa, kep's, bonbonne, meug, bille, pochon : petits paquets dans lesquels sont conditionnés les doses destinées au commerce. Ces termes ne sont pas spécifiques à l'héroïne.

Shoot, flush, fix, caler : injection.

Piquer du blaze, piquer du zen, plonger, bétonner, comater : somnoler.

Taper, se mettre une seut : sniffer.

Fig. 2 : Héroïnomane et préparation de "son" matériel d'injection. Le petit sachet au centre contient de l'héroïne brune en poudre.

Fig. 3 : Préparation proprement dite : dilution de l'héroïne par de l'eau du robinet et du vinaigre. Aspiration à travers un morceau de filtre à cigarette.

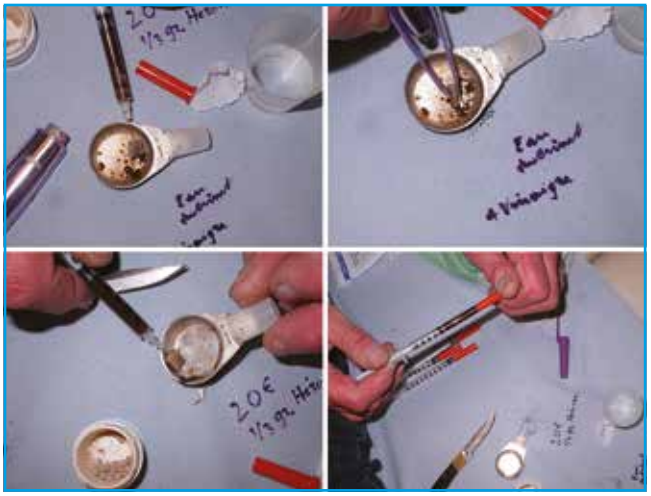


Fig. 4 : Seringue prête pour l'injection sous-cutanée (au sein même d'une plaie pour minimiser la douleur).

7. Pharmacologie

L'héroïne est un opiacé dépresseur du système nerveux central. Elle est analgésique, sédative et possède une puissante action anxiolytique et antidépressive. Sa structure moléculaire est relativement proche des endorphines produites par l'organisme et, de ce fait, agit comme agoniste des récepteurs aux endorphines.

Il est difficile de détecter la diamorphine dans le sang en raison de son hydrolyse rapide en 6-monoacétylmorphine et de sa lente conversion en morphine, principal métabolite actif. La demi-vie plasmatique de la diamorphine est d'environ 3 minutes. La morphine est essentiellement excrétée par voie rénale sous forme de glucuronoconjugués. La durée de détection dans les urines est de 3 à 5 jours après consommation (screening par technique immunoenzymatique et confirmation en chromatographie).

À l'heure actuelle, de multiples tests permettant la détection de drogues et produits apparentés sont disponibles et facilement réalisables par tout praticien, avec réponse en moins de 5 minutes *via* les tests Ratisbon par exemple, avec haute sensibilité. Cela vaut également pour la cocaïne, le tétrahydrocanabinol pour le cannabis, la méthamphétamine, la morphine, la méthadone, les benzodiazépines, les amphétamines…

La plupart des opiacés actuellement disponibles possèdent, à différents degrés, les propriétés pharmacologiques de la morphine, qui produit ses effets pharmacologiques principaux au niveau de trois systèmes de l'organisme : le système nerveux central, le système gastro-intestinal et le système cardiovasculaire. Les récepteurs des opiacés (OR) jouent un rôle clé dans le système nerveux central, régulant la perception de la douleur ainsi que les aspects psychiques tels que le plaisir et l'humeur. Ils appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et répondent à trois sous-classes : le mu-OR, le delta-OR et le kappa-OR. Ils sont impliqués dans l'action de la morphine, de l'héroïne et de peptides endogènes comme les endorphines et les enképhalines, et sont donc des cibles pharmacologiques de choix pour le traitement des douleurs intenses.

8. Effets recherchés par les consommateurs

Après avoir été injectée, la diamorphine traverse la barrière hémato-encéphalique en moins de 20 secondes et près de 70 % de la dose atteint le cerveau. Une injection intraveineuse d'héroïne produit une montée d'euphorie (rush) en 7 à 8 secondes et dure moins de 45 secondes. L'effet initial n'est pas aussi intense lorsque l'héroïne est fumée ou sniffée, la dose atteignant la vascularisation cérébrale étant moindre. Le rush est suivi d'une période de sédation et de tranquillité qui peut durer de 3 à 5 heures. Lorsque l'héroïne est prise par injection sous-cutanée ou intramusculaire, l'effet s'installe en 5 à 8 minutes mais couvre une période plus longue.

>>> **Effets recherchés :** relaxation, apaisement, euphorie, extase. Ces effets sont suivis d'un trouble de l'état de conscience, marqué par la somnolence.

9. Effets secondaires généraux

L'usage régulier d'héroïne peut causer d'autres effets :

>>> **Effets à court terme :**
– troubles gastro-intestinaux (constipation, nausées, vomissements) ;
– bradycardie ;
– hypoventilation respiratoire ;
– myosis ;
– action antitussive ;
– hypothermie ;
– prurit.

>>> **Effets à moyen terme :**
– inappétence (pas de carence alimentaire dans la section "moyen terme") ;
– constipation et dysurie ;
– troubles du sommeil ;
– aménorrhée chez la femme ;
– lactatémie générant des courbatures.

>>> **Effets à long terme :**
– dépendance inéluctable, principalement physique (psychique dans une moindre mesure) ;
– accoutumance aux opiacés ;
– immunosuppression relative (infections opportunistes) ;
– troubles de l'humeur et troubles psychiatriques variés (induits et/ou décompensés) ;
– nombreux troubles cardiaques (rythmiques et ischémiques), pulmonaires (pneumonies par broncho-aspiration favorisée par une mauvaise hygiène dentaire et l'état de somnolence, etc.), gastro-intestinaux (malabsorption, carences vitaminiques, etc.)… ;
– impacts sociaux majeurs et indissociables de l'administration d'héroïne.

10. Tolérance et dépendance

Le point commun pour l'initiation des processus addictifs induits par toutes les drogues réside dans leur capacité à activer les circuits de récompense du cerveau. L'administration régulière d'héroïne induit une rapide diminution du nombre (ou de l'affinité) des récepteurs aux opiacés. Il s'agit du phénomène de down-régulation visant à empêcher une stimulation excessive du neurone qui risquerait d'épuiser ses capacités de réponse aux stimulations. La down-régulation explique la tolérance (c'est-à-dire le besoin d'augmenter les doses de drogues pour maintenir à peu près constants ses effets) et une part de la dépendance.

Il existe deux types de dépendance :
– la dépendance psychique qui se manifeste par un comportement compulsif de recherche de drogues pour retrouver ses effets euphorisants et apaisants ;
– la dépendance physique qui se manifeste par un besoin irrépressible, lié à l'état de manque, de reprendre de la drogue pour voir disparaître les troubles physiques provoqués par l'arrêt de la prise.

Revues générales

L'addiction à l'héroïne est décrite par un processus en trois étapes :
– la lune de miel : l'usager consomme pour le plaisir. Sa consommation est considérée comme contrôlée mais une tolérance s'installe ainsi qu'une dépendance psychique ;
– la gestion du manque : la dépendance physique apparaît. L'usager consomme pour éviter l'état de manque ;
– la galère : le manque est omniprésent. La dépendance est majeure avec comportements de perte de contrôle.

Quelle que soit la façon dont l'héroïne est prise, ses effets durent généralement de 3 à 5 heures, selon la dose. Les personnes qui prennent de l'héroïne tous les jours doivent en prendre toutes les 6 à 12 heures pour éviter les symptômes de sevrage. Après ce délai, les effets du sevrage commencent à se faire sentir.

Ces symptômes de sevrage sont intenses et s'accompagnent de : lombalgies, hyperalgésie, agitation, larmoiements, rhinorrhée, augmentation de la transpiration, accélération du transit intestinal avec diarrhée et parfois vomissements, tachycardie, hypertension, mydriase, effets psychiques (anxiété, irritabilité, pensées obsédantes autour du produit, troubles du sommeil, état dépressif). Les symptômes de sevrage atteignent leur niveau maximum dans les 2 jours et s'estompent généralement au bout de 5 à 10 jours.

11. Overdose

Le surdosage est généralement accidentel et imputé à une dose trop concentrée d'héroïne. Elle se traduit par une dépression respiratoire allant d'une faible diminution de la respiration à l'arrêt respiratoire, entraînant arrêt cardiaque et décès. La dose mortelle varie considérablement en fonction de chaque individu : une personne peut augmenter progressivement sa consommation jusqu'à des doses qui seraient mortelles pour un non-consommateur.

Certaines circonstances augmentent le risque du surdosage : une première prise, une reprise après un arrêt (séjour en prison, cure de désintoxication…), la prise d'une nouvelle héroïne (plus concentrée, par exemple), le changement de dealer, la prise d'une trop grosse quantité.

12. Statistiques

La consommation d'héroïne, en particulier par voie intraveineuse, représente toujours la part la plus importante de la morbidité et de la mortalité liée à la consommation des drogues dans l'Union européenne. Les décès dus à la drogue représentent 4 % de tous les décès d'Européens de 15 à 39 ans.

Prix de vente au détail : de 14 à 119 €/g (45 à 50 € en moyenne).

Les quantités d'héroïne utilisées par jour de consommation sont très variables selon le degré de tolérance du sujet. Il est fréquent qu'elles excèdent un gramme par jour.

Cocaïne

La cocaïne est un alcaloïde extrait de la coca. Elle est classée comme stupéfiant par la Convention des Nations Unies sur les stupéfiants de 1961 de l'ONU.

1. Origine

La coca, ou l'arbre cocaïer, est une plante d'Amérique du Sud de la famille des Érythroxylacées. La cocaïne est un produit naturel extrait des feuilles d'*Erythroxylon coca Lam*. Cet arbre peut atteindre à l'état sauvage 5 à 6 m de haut, mais est en général taillé pour une récolte des feuilles propice à la taille humaine.

Les branches, droites et alternes, sont souvent rougeâtres (d'où son nom *Erythroxylon*) et les feuilles, bien vertes, mesurent entre 2 et 5 cm de long. En séchant, elles restent planes et exhalent une odeur aromatique. Les fleurs sont blanchâtres, pentamères et les fruits des drupes oblongs, rouges, de 1 cm environ. Il existe principalement deux espèces : *Erythroxylon coca Lam* et *Erythroxylon novogranatense Hieron*.

2. Chimie

Formule moléculaire : $C_{17}H_{21}NO_4$ (***fig. 5***).

Nom scientifique : méthylbenzoilecgonine.

3. Synthèse

Les feuilles de coca récoltées contiennent de 0,1 à 1,8 % de méthylbenzoilecgonine (principe actif de la cocaïne). Elles sont séchées pendant plusieurs jours sur des surfaces planes, mélangées à du kérosène et du carbonate de potassium et ensuite foulées aux pieds pendant une nuit par la main d'œuvre locale. La cocaïne (groupement ester) se transforme en carbonate de cocaïne, qui se dissout dans le kérosène. Le tout est filtré afin d'éliminer les débris de feuilles, puis mélangé à de l'acide sulfurique. Ce procédé permet d'obtenir du sulfate de cocaïne, appelé "pâte base", qui précipite, se dépose au fond de la cuve et sèche au soleil.

Pour purifier cette pâte, de l'acide sulfurique est à nouveau ajouté, puis du permanganate de potassium permettant d'éliminer le kérosène et les autres impuretés. Après filtrage, de l'ammoniac y est incorporé pour être encore filtré puis séché au soleil. Les dernières étapes consistent à isoler la cocaïne des autres composants en ajoutant de l'éther éthylique qui dissout le sulfate de cocaïne.

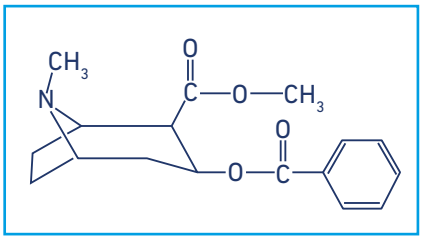


Fig. 5.

L'acide chlorhydrique et l'alcool absolu ajoutés ensuite vont entraîner la formation d'un précipité de chlorhydrate de cocaïne qui cristallise entièrement au bout de 3 à 4 jours sous la forme d'une poudre blanche alors commercialisée.

4. Formes physiques

>>> Feuilles de coca : les feuilles de coca sont mâchées, pratique très répandue en Amérique latine, mais peuvent également être roulées dans des cigarettes ou infusées tel du thé.

>>> Poudre ou chlorhydrate de cocaïne : elle se présente sous la forme d'une poudre blanche floconneuse et cristalline, ressemblant à du sucre raffiné. Elle possède une saveur amère ou parfois de poudre à lessiver lorsqu'elle est de mauvaise qualité. Alimentant le trafic clandestin, elle peut être coupée, allongée (mais moins souvent que l'héroïne), dans le but d'en augmenter le volume pour le même prix à l'aide de substances diverses tel le bicarbonate de soude, le sucrose, le lactose, le dextrose, la caféine, le mannitol, l'amidon de maïs ou divers autres produits pharmaceutiques (lidocaïne et quinine en particulier) et parfois même avec du verre pilé. Elle est parfois couplée à d'autres drogues moins chères telles que le *speed* (sous-classe d'amphétamines). Si bien que la poudre vendue en rue peut n'en contenir que très peu. Ces produits de coupe sont susceptibles d'en accroître les dangers par potentialisation des effets ou par interaction. Ce sel de cocaïne est hydrophile, il peut être solubilisé dans l'eau et donc injecté, inhalé (sniffé) ou ingéré.

>>> *Freebase* : il s'agit de la cocaïne libérée de son sel. Elle est obtenue par action d'ammoniac sur une solution aqueuse de chlorhydrate de cocaïne. La *freebase* est plus pure en cocaïne et est fumée.

>>> Pâte de coca : substance obtenue dès le début de la transformation chimique des feuilles de coca. Cette pâte est généralement de couleur jaunâtre, voire brunâtre. Elle est hydrophobe et ne peut donc être injectée. Elle se fume uniquement.

>>> Crack : autre forme de cocaïne base fabriquée à partir de chlorhydrate de cocaïne. La poudre est dissoute dans une solution de bicarbonate de sodium et d'eau. La solution est portée à ébullition et une substance solide, le crack, se dépose une fois sec. Il sera par la suite coupé en "cailloux" de taille variable, généralement entre 100 mg et 1 g, afin d'être ensuite fumé.

5. Habitudes de consommation

La cocaïne est principalement prisée (sniffée) : méthode consistant à inhaler la cocaïne sous forme de poudre, en général au moyen d'un fin cylindre appelé "paille" fabriqué artisanalement à l'aide de dollars ou d'une carte postale. La cocaïne est alors disposée en petits tas filiformes, appelés traits, traces, lignes, rails ou poutres si la ligne est volumineuse. L'effet se fait sentir au bout de 2 minutes et dure environ 1 heure.

>>> Usages courants

Elle peut également être fumée conjointement au tabac ou injectée en intraveineux. Dans ce dernier cas, l'effet se fait ressentir au bout de 10 secondes et dure environ 20 minutes.

La *freebase* se fume dans une pipe spécifique. L'effet se fait sentir en 2 minutes et dure environ 30 minutes.

La cocaïne peut être ingérée "en parachute" : elle est enveloppée dans du papier à cigarette et gobée. L'effet se fait sentir après 20 minutes et dure environ 1 heure.

"Chasser le dragon" consiste à inhaler les vapeurs de cocaïne, déposée la plupart du temps sur une feuille d'aluminium et chauffée par le dessous.

>>> Usage anecdotique

Parfois appliquée sur certaines muqueuses (rectale, vaginale, clitoridienne ou sur le gland), elle procure une anesthésie de ces zones et, de cette façon, permettrait de prolonger le plaisir sexuel.

>>> Usage médical

Collyre de cocaïne pour son effet vasoconstricteur et anesthésiant local.

6. Terminologie

Plusieurs termes argotiques désignent la cocaïne : coke, snow/neige, coco, Cécile, Céline, blanche, Caroline, Charlie, chems, beida, chnouffe, yayo, dragon bleu.

7. Pharmacologie

La cocaïne produit une stimulation centrale et périphérique par inhibition de la recapture présynaptique de la dopamine et de la noradrénaline. De cette façon, elle augmente les concentrations post-synaptiques de ces catécholamines responsables d'effets sympathomimétiques à différents niveaux (système nerveux central, myocarde, fibres musculaires lisses, système vasculaire).

La cocaïne est métabolisée au niveau hépatique, principalement en benzoylecgonine et est éliminée par voie rénale. La durée de détection dans les urines est de 2 à 3 jours après consommation (screening par technique immunoenzymatique et confirmation par technique chromatographique).

8. Effets recherchés par les consommateurs

La cocaïne est un stimulant, considérée par ses utilisateurs comme une drogue récréative et sociale. Elle procure un flash jouissif qui s'apparente à une sensation d'être surhumain ou tout puissant. Cela procure une sensation de confiance, facilite la communication, accroît les

Revues générales

facultés de perception, tient éveillé, amenant bien-être et euphorie.

>>> Effets ressentis : euphorie, agitation, sentiment de puissance intellectuelle, physique, qui provoque une désinhibition, diminution de la nociception, de la sensation de fatigue et de faim.

Ces effets vont laisser place ensuite à ce qu'il est commun d'appeler descente ou *craving* : état dépressif et anxiété, que certains apaisent par une prise d'héroïne ou de médicaments psychoactifs tels qu'antidépresseurs, anxiolytiques et calmants divers. À l'issue des effets qui peuvent durer jusqu'à 2 heures suivant les doses, les cocaïnomanes retrouvent une capacité physique relativement normale.

9. Effets secondaires généraux

La cocaïne possède des propriétés analgésiantes, vasoconstrictrices et prothrombotiques. L'usage régulier de cocaïne peut entraîner des effets secondaires :

>>> Effets à court terme :
– tachycardie et arythmie. Les douleurs thoraciques ne sont pas rares, pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde (sur vasoconstriction coronarienne ou événement thromboembolique) ;
– pic hypertensif ;
– tachypnée ;
– hyperthermie ;
– tremblements, spasmes musculaires, trismus, épilepsie ;
– épistaxis par altération de la cloison nasale, anosmie (jusqu'à 48 heures) ;
– hypoesthésie de la sphère ORL, retraçant le passage de la substance ;
– insomnie.

>>> Effets à long terme :
– vasoconstriction, avec nécrose des tissus (apport en oxygène insuffisant) de la cloison nasale le plus souvent ;
– troubles psychiatriques : irritabilité, paranoïa, anxiété, dépression et hallucinations ;
– amnésie circonstancielle, trouble de la concentration, tics nerveux, etc. ;
– dépendance psychique rapide.

10. Tolérance et dépendance

La tolérance ne concerne que certains effets (euphorie) et est fortement liée aux sensibilités individuelles.

La dépendance psychique est importante. Elle s'installe rapidement et insidieusement car il n'y a pas de manque physique. De ce fait, l'utilisateur n'a à aucun moment le sentiment d'aller vers la dépendance. Il cherche à retrouver de plus en plus souvent l'état de bien-être, d'euphorie, de toute-puissance que lui procure la drogue jusqu'à avoir l'impression qu'il ne peut maîtriser son environnement ni mener une vie normale sans elle. La prise de conscience de la dépendance peut prendre plusieurs mois.

11. Décès

Les cas de décès imputés à la cocaïne sont dus à :
– un état de santé incompatible avec la consommation de cocaïne (hypertension artérielle, troubles cardiovasculaires, épilepsie, insuffisance respiratoire…) ;
– une overdose ;
– le mélange avec d'autres substances aggravantes ou vasodilatatrices (risque de coma toxique en mélangeant alcool et cocaïne, accentuation des risques cardiaques en mélangeant cocaïne et boissons stimulantes, tabac, Viagra, amphétamines).

12. Statistiques

En Europe, pour l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), la cocaïne est la deuxième drogue la plus consommée après le cannabis. En France, une étude de 2006 de l'Office central de répression des trafics illicites de stupéfiants (OCRTIS) a révélé une forte augmentation du trafic et de la consommation de cocaïne en Europe, tandis qu'une légère baisse de consommation de cannabis se fait ressentir pour la première fois depuis des années.

Prix de vente au détail : de 44 à 88 €/g.

La dose moyenne inhalée est de 50 à 100 mg. En cas de consommation prolongée, cette quantité peut aller jusqu'à 300 mg. La dose moyenne fumée est de 50 à 350 mg et la dose moyenne injectée de 70 à 150 mg.

Buprénorphine

La buprénorphine (DCI) est un médicament utilisé pour le traitement substitutif des dépendances aux opiacés ou comme antalgique. C'est un agoniste partiel des récepteurs μ : agoniste parce qu'elle supprime l'effet de manque et partiel car elle ne présente que peu d'inconvénients sur le système respiratoire et la saturation en oxygène. La buprénorphine est également un antagoniste des récepteurs κ et δ.

1. Chimie

Formule moléculaire : $C_{29}H_{41}NO_4$ (***fig. 6***).

2. Pharmacologie

La buprénorphine est commercialisée sous forme de comprimé à dissolution sublinguale. Il existe plusieurs dosages :
– 0,2 mg : Temgésic ;

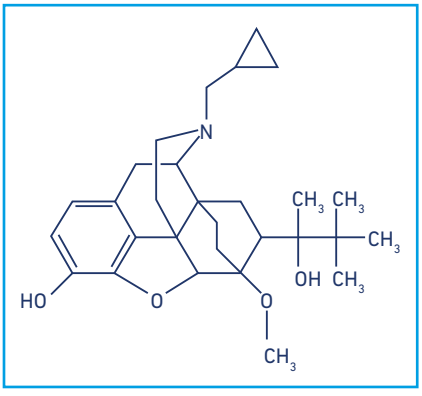


Fig. 6.

– 0,4, 2 et 8 mg : Subutex ;
– association de 2 mg de buprénorphine à 0,5 mg de naloxone ou de 8 mg de buprénorphine à 2 mg de naloxone : Suboxone ;
– la forme transdermique Transtec, libérant 35, 52,5 ou 70 µg/h de buprénorphine, est également disponible. Cela correspond à une quantité de buprénorphine journalière respectivement de 0,84, 1,26 et 1,68 mg.

3. Usages thérapeutiques de la buprénorphine

>>> Traitement de la douleur

● ***Indications***

La buprénorphine est une alternative aux traitements de la douleur lorsque les antalgiques de paliers I et II se révèlent inefficaces. Ce type de traitement n'est généralement pas utilisé en première intention chez les personnes toxicodépendantes en raison de sa relative inefficacité à "faible dose", d'une part, et du risque de déclenchement d'un syndrome de sevrage, d'autre part. Le Temgésic est réservé aux situations nécessitant un soulagement rapide et efficace d'une douleur intense, par exemple en cas d'intervention chirurgicale. Le Transtec est utilisé pour soulager des douleurs cancéreuses modérées à sévères et des douleurs sévères ne répondant pas aux antalgiques non opioïdes.

● ***Effets indésirables***

Des cas d'hypersensibilité allergique retardée à la buprénorphine délivrée par voie transdermique ont été décrits. Ils sont rares mais méritent d'être connus et exercent dans la plupart des cas une augmentation de la pression intracrânienne. En effet, les systèmes thérapeutiques transdermiques de buprénorphine possèdent un potentiel essentiellement irritant, mais de réelles allergies de contact au principe actif sont décrites. Une alternative de choix consiste en une substitution par un système transdermique de fentanyl. Il n'existe pas de réaction croisée, car cette dernière molécule se caractérise par une structure chimique totalement différente.

>>> Substitution à l'héroïne

● ***Indications***

La buprénorphine haut dosage (BHD), contenue dans le Subutex, est exclusivement indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement, réservé aux adultes et aux enfants de plus de 16 ans, est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'insuffisance hépatique sévère, d'intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*. L'association à la méthadone ou à des analgésiques morphiniques de pallier III n'est pas souhaitable.

La BHD doit être administrée par voie sublinguale, seule voie efficace et bien tolérée. La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une seule prise. La posologie d'entretien est variable selon les individus et doit être ajustée en augmentant progressivement les doses jusqu'à la dose minimale efficace. Elle est en moyenne de 8 mg/jour. La posologie maximale est de 16 mg/jour en une seule prise journalière.

L'avantage de la buprénorphine consiste en sa prise sublinguale qui évite l'usage de seringues et d'aiguilles potentiellement contaminées (virus HIV et virus de l'hépatite C en particulier). Il est démontré que la buprénorphine diminue le risque d'overdose comparé à la substitution par méthadone. De plus, elle réduit les risques de passage à l'acte (désinhibition) engendré par l'héroïne.

La BHD est uniquement délivrée sur prescription médicale sur une ordonnance dite "sécurisée". Elle peut être prescrite pour une durée maximale de 28 jours avec une dispensation fractionnée par période de 1 à 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur. La délivrance quotidienne est notamment recommandée pendant la période d'instauration du traitement.

● ***Effets indésirables***

Les effets indésirables les plus souvent retrouvés sont liés à l'action morphinomimétique de la BHD : céphalées, vertiges, insomnie, asthénie, constipation, nausées, vomissements, évanouissement, hypotension orthostatique, somnolence et sudation. L'association avec l'alcool est déconseillée, ce dernier potentialisant les effets sédatifs de la buprénorphine.

D'autres effets secondaires ont également été rapportés : atteintes hépatiques de type cytolytique, dépression respiratoire d'origine centrale pouvant être fatale (notamment en cas d'association avec des benzodiazépines et en cas d'usage détourné) et syndromes de sevrage (notamment lors d'arrêt brutal du traitement ou lors d'administration moins de 4 heures après la dernière prise de stupéfiants). L'interruption abrupte de ce médicament n'est pas recommandée après une prise chronique car elle peut entraîner un syndrome de sevrage pouvant survenir de façon retardée.

4. Usages détournés

Par usage détourné, il faut entendre toute utilisation de buprénorphine qui n'entre pas dans un programme de substitution au sein d'un cadre thérapeutique.

>>> Auto-substitution : usage de type thérapeutique mais en dehors d'un protocole médical.

>>> Usage toxicomaniaque : BHD utilisée en tant que drogue. Certains toxicomanes (pendant leur programme de désintoxication) utilisent une suspension aqueuse contenant des tablettes de buprénorphine pilée et chauffée dans

Revues générales

une cuillère ou sur un film aluminium. Cette suspension est ensuite injectée telle quelle, soit par voie intraveineuse, soit par voie sous-cutanée. Cependant, la buprénorphine a une solubilité "médiocre" et ses excipients (amidon de maïs, mannitol et stéarate de magnésium) sont insolubles. Les effets secondaires liés à ce type de "détournement thérapeutique" sont les suivants : abcès, cellulite infectieuse, thrombophlébite, placards nécrotiques, syndromes des grosses mains.

>>> **Nomadisme médical :** polyprescription, polydispensation.

>>> **Trafic de BHD.**

Effets secondaires cutanéomuqueux liés aux drogues dures [1-8]

Les effets secondaires cutanéomuqueux sur le plan local se développent soit de manière aiguë (dans les 2 à 3 jours qui suivent l'absorption des drogues), soit de manière retardée (après plusieurs semaines, voire plusieurs mois suivant celles-ci).

1. Complications aiguës [5]

>>> **Points d'injection** [9] (***fig. 7 et 8***) : les marques liées aux injections sont pratiquement visibles chez tous les patients qui utilisent des injections intraveineuses ou autres. Elles subsistent en général quelques jours et finissent par se résorber plus ou moins complètement. Cependant, dans de nombreux cas, il est classique de constater la persistance de petites lésions cicatricielles punctiformes situées la plupart du temps au niveau du trajet de certaines veines (particulièrement au pli du coude ou au dos de la main).

>>> **Infections cutanéomuqueuses** [10-33] (***fig. 9 et 10***), fréquentes chez les toxicomanes : abcès divers, cellulite profonde, fasciite, phlébite ou thrombophlébite infectieuse, voire gangrène gazeuse, pyomyosite, gangrène de Fournier et pseudo-anévrisme pulsatile d'origine infectieuse. Dans certains cas, de véritables "épidémies" d'infections diverses peuvent s'observer.

Fig. 7 : Granulome à l'endroit d'un site d'injection. À noter la lésion cicatricielle présente sur la gauche de la photo.

Fig. 8 : Plaies aux points d'injection (en interdigital).

Fig. 9 : Abcès au site d'injection (pli du coude) et début de cellulite.

Fig. 10 : Cellulite infectieuse de la région du pli du coude. Présence de deux phlébites caractéristiques d'injections récentes.

Les germes retrouvés sont le plus souvent les staphylocoques dorés, ainsi que diverses variétés de streptocoques (streptocoque pyogène essentiellement) et les *Bacillus antracis*. Cependant, des bacilles Gram négatif, des anaérobies (*Clostridium* en particulier) ainsi que certains champignons peuvent également être responsables. Toute lésion infectieuse située aux membres supérieurs (pli du coude et dos de la main en particulier) doit *a priori* être considérée comme "suspecte".

Des infections graves pouvant aller jusqu'aux fasciites nécrosantes, liées à des lots de drogues contaminées, peuvent diffuser vers plusieurs pays, suivant le niveau de contamination dans la chaîne de distribution de la drogue incriminée. Les facteurs de risque sont les suivants : utilisation d'une drogue non connue et donc parfois contaminée, injection intradermique, absence d'asepsie avant l'injection, hygiène générale déficiente, partage d'aiguilles, utilisation de drogues coupées par de multiples agents souvent irritants, injection de corps étrangers, combinaison d'injection d'héroïne et de cocaïne, sexe féminin… De plus, les propriétés vasoconstrictrices et thrombotiques de la cocaïne favorisent les surinfections.

Certaines techniques d'injection, en particulier le *skin popping* ou injection sous-cutanée, sans rechercher de veine, induit volontiers l'apparition d'ulcères nécrotiques liés tant aux propriétés irritantes de la drogue qu'aux agents adjuvants (quinine en particulier). Il n'est pas exceptionnel que les héroïnomanes injectent leur(s) drogue(s) directement au sein même des ulcères pour éviter la douleur lors du passage transépidermique ! Le lien direct entre les propriétés caustiques de ces agents entraînant l'apparition d'ulcérations torpides et les germes qui y sont mis en évidence n'est pas toujours clair.

Les ulcères nécrotiques sont parfois précédés de l'apparition de bulles, de nodules plus ou moins prurigineux et de thromboses artériolaires ou artérielles, évoluant vers des ulcérations, secondairement infectées. L'association amoxicilline-acide clavulanique est en général indiquée dans la plupart des cas.

La fasciite nécrosante reste exceptionnelle mais a été essentiellement reportée après injection d'héroïne *black tar* destinée en principe à être fumée.

Le faux anévrisme (pseudo-anévrisme) d'origine infectieuse est une complication rare et redoutable si elle n'est pas reconnue. Ce type d'anévrisme est dû à une injection para-artérielle et se présente sous forme d'une masse vaguement fluctuante. Il résulte d'une effraction de la paroi artérielle et est d'étiologie bactérienne ou fongique. Une prise en charge chirurgicale avec antibiothérapie adéquate est primordiale.

Fig. 11 : Phlébite chimique.

>>> Thrombophlébite [34-41] (***fig. 11***) : la thrombophlébite (en général superficielle mais parfois profonde) est une complication fréquente aux injections intraveineuses et peut secondairement s'infecter (germe fréquent : staphylocoque doré). La septicémie et les emboles sont les complications redoutées en l'absence de traitement.

>>> Syndrome de Nicolau ou purpura livédoïde [42-46] (***fig. 12***) : l'injection volontaire ou par inadvertance d'une drogue au sein d'une artère peut provoquer un véritable syndrome de Nicolau par ischémie sévère du territoire correspondant à l'artère concernée. En général, le toxicomane ressent, au moment de l'injection, une très vive douleur irradiant dans tout le territoire vasculonerveux. On observe alors un œdème important, suivi de lésions livédoïdes avec (acro) cyanose et possibles nécroses ultérieures plus ou moins étendues.

La cocaïne et diverses amphétamines, par leurs propriétés vasoconstrictrices, favorisent ce phénomène. La toxicité chimique locale de certaines drogues ou d'agents de coupage peut entraîner un vasospasme, une thrombose et donc un infarctus de la région irriguée en question. L'utilisation de drogues contenant encore des microparticules (particulièrement des drogues à usage oral ou nasal qui seraient injectées sans être parfaitement solubilisées) est également une étiologie classique de ce syndrome.

Fig. 12 : Purpura livédoïde secondaire à une injection intra-artérielle de buprénorphine (syndrome de Nicolau) et nécrose consécutive.

Revues générales

La thérapeutique consiste en une élévation du membre atteint, une analgésie, l'administration de vasodilatateurs, d'anticoagulants ou de corticostéroïdes. Dans les cas sévères, des dérivés de prostaglandine sont nécessaires. Il arrive que le recours à la chirurgie devienne inévitable.

>>> Vascularite livédoïde nécrosante [47-49] (***fig. 13***) : cette affection peu décrite mais non exceptionnelle est essentiellement rencontrée chez le cocaïnomane et est systématiquement liée à la présence de lévamisole (produit bon marché ayant des effets psychostimulants synergiques) incorporé à la cocaïne comme agent de coupe. Les nécroses induites peuvent être sévères et atteignent spécifiquement (mais non exclusivement) le bord libre des pavillons des oreilles. Les vascularites induites sont le plus souvent leucocytoclasiques à p-ANCA.

À l'heure actuelle, 60 % de la cocaïne disponible serait coupée avec du lévamisole. L'analyse urinaire est très peu contributive étant donné que la demi-vie du lévamisole n'est que de 6 heures.

2. Complications tardives [5, 10, 50]

>>> Hyperpigmentation aux sites d'injections [51] (***fig. 14 à 16***) : elle est probablement la complication tardive la plus fréquente. Cette hyperpigmentation, d'origine post-inflammatoire, peut survenir au niveau même des points d'injection ou le long des veines sous forme de traces longilignes (*skin tracks*).

>>> Cicatrices et ulcérations [51-52] (***fig. 17 à 23***) : les cicatrices et en particulier les traces cicatricielles le long des trajets veineux sont assez caractéristiques, notamment à la face antécubitale des coudes et au dos des mains. En général, ces cicatrices persistent très longtemps, même après l'arrêt des injections. Par ailleurs, d'anciennes phlébites (chimiques ou infectieuses) peuvent laisser des cicatrices plus ou moins allongées, hypo- ou

Fig. 13 : Vasculite livédoïde nécrosante chez un consommateur de cocaïne (vraisemblablement liée au lévamisole, agent de coupe de la cocaïne). À noter l'allure purpurique livédoïde surtout visible aux lobules.

Fig. 14 : Hyperpigmentation par phlébites chimiques (traces en rails de chemin de fer ou *skin tracks*).

Fig. 15 : Cicatrices et hyperpigmentation post-inflammatoire (stade débutant).

Fig. 16 : Cicatrices hypo- et hyperpigmentées avec phénomène de dermatite ocre post-inflammatoire chez une héroïnomane (stade avancé).

Fig. 17 : Cicatrice déprimée blanchâtre (*pop scar*).

Fig. 18 : Cicatrices par *popping* (*pop scars*).

Fig. 19 : Cicatrices par *popping* (*pop scars*) et ulcérations chez une jeune héroïnomane.

Fig. 20 : Cicatrices par *popping* (*pop scars*) et ulcérations chez une jeune héroïnomane.

Fig. 21 : Nécrose et ulcération aux sites d'injection.

Fig. 22 : Nécrose et ulcération aux sites d'injection (fort grossissement).

Fig. 23 : Ulcérations torpides et cicatrices chez un cocaïnomane (injections sous-cutanées de cocaïne).

hyperpigmentées et pathognomoniques (traces en rails de chemin de fer ou *skin tracks*).

Les *pop scars* résultant de la pratique du *popping* se présentent sous forme de petites cicatrices atrophiques cupuliformes, arrondies ou ovalaires, hypo- ou hyperpigmentées, pouvant plus aussi être hypertrophiques, voire chéloïdiennes. Des ulcérations parfois nécrotiques y sont régulièrement associées.

Certaines cicatrices ne sont que des tatouages provenant de petites particules de carbone liées à l'emploi d'aiguilles de seringues "désinfectées" à la flamme ou à toute autre source de chaleur.

>>> Insuffisance veineuse et ulcérations [53-63] : les thromboses veineuses, ainsi que les différentes altérations induites sur la vascularisation veineuse et/ou lymphatiques par ces injections, engendrent classiquement des œdèmes (aux membres supérieurs et surtout aux membres inférieurs) propices au développement d'ulcérations torpides,

Revues générales

fibrineuses voire nécrotiques, dont la cicatrisation est extrêmement lente et fastidieuse. Ici encore, les effets sclérosants des différents produits servant à couper la drogue (lévamisole, acide chloridrique, quinine, talc, amidon de maïs, farine…) peuvent être responsables de ces insuffisances veineuses et lymphatiques. Malgré un traitement optimal, ces ulcérations de grande taille et hyperalgiques sont sujettes aux récidives. Ces plaies chroniques sont, de plus, souvent "autoentretenues" par des injections répétées de drogues au sein même de celles-ci. Le jeune âge (entre 30 et 40 ans) et le sexe masculin sont les principaux facteurs de risque.

>>> Papulo-nodules aspécifiques [64-65] : de nombreuses lésions papuleuses et nodulaires peuvent s'observer – granulomes à corps étranger, inflammations non spécifiques, prurigos consécutifs au grattage… Ces processus inflammatoires divers peuvent évoluer vers une véritable panniculite et sclérose de l'ensemble des territoires concernés. Des granulomes talciques ou liés à des injections d'amidon (ou autres adjuvants) avec évolution ulcérative sont rapportés (souvent dans un contexte de fibrose). Les prélèvements à visée histopathologique (examen en lumière polarisée) mettent en évidence la présence de corps étrangers (matériel biréfringent) au sein de ces papulo-nodules.

>>> Phénomènes de Raynaud, maladie de Buerger et ulcérations diverses [66-67] : le phénomène de Raynaud est principalement consécutif aux injections de cocaïne et buprénorphine. La maladie de Buerger peut s'observer en particulier chez les cocaïnomanes fumeurs (cigarette et/ou cannabis). Des ulcérations aspécifiques extrêmement importantes peuvent alors survenir (nécrose digitale aux mains ou aux pieds). Ici encore, la consommation concomitante de cannabis aggrave l'insuffisance vasculaire périphérique.

>>> Syndrome des grosses mains [68-75] (***fig. 24 à 27***) : le syndrome des grosses

Fig. 24 : Syndrome des grosses mains (*puffy hand syndrom*) suite à des injections sous-cutanées de buprénorphine. À remarquer les doigts "triangulaires".

Fig. 25 : Syndrome des grosses mains (*puffy hand syndrom*) suite à des injections sous-cutanées de buprénorphine (fort grossissement).

Fig. 26 : Syndrome des grosses mains (*puffy hand syndrom*).

Fig. 27 : Syndrome des grosses mains (*puffy hand syndrom*, fort grossissement).

POINTS **FORTS**

- Les principales manifestations cutanéomuqueuses liées aux drogues dures (héroïne, cocaïne, buprénorphine) peuvent s'observer sous forme de : marques aux points d'injection, infections cutanéomuqueuses très diverses (abcès, cellulite, phlébites infectieuses…), thrombophlébites chimiques, syndrome de Nicolau, vascularite livédoïde nécrosante, hyperpigmentation aux sites d'injection, cicatrices (*pop scars*) et ulcérations diverses, insuffisance veineuse et ulcérations, papulo-nodules aspécifiques, phénomène de Raynaud, maladie de Buerger, syndrome des grosses mains, vasculites diverses, nécrose du palatin et/ou de la cloison nasale, embols cutanés septiques, diverses réactions d'"hypersensibilité".
- Bien qu'aucun de ces symptômes cutanéomuqueux ne soit spécifique, leur connaissance est indispensable à garder à l'esprit et la responsabilité éventuelle des drogues dures devrait systématiquement être suspectée.

mains (ou syndrome des mains bouffies, *puffy hand syndrom*) est une complication classique, bien que peu décrite de la toxicomanie intraveineuse. Il s'agit d'œdèmes en général bilatéraux prédominant à la main "non dominante", qui apparaissent suite à un long parcours de toxicomanie à de multiples substances et dont les choix de point de ponction sont les veines dorsales des mains. Les doigts prennent un aspect "triangularisés". Les avant-bras peuvent être également atteints. La pathologie est initialement indolore, puis devient douloureuse en fonction des surinfections locales. Elle s'accompagne souvent d'une gêne fonctionnelle, esthétique, voire psychologique évidente. Ces œdèmes ne prennent que peu le godet et sont, en un premier temps, intermittents.

Sa physiopathologie reste un sujet de controverse : insuffisance veineuse séquellaire des thromboses veineuses répétées, infections locales liées aux injections, insuffisance lymphatique secondaire, toxicité propre de certains produits injectés ainsi que leurs adjuvants (quinine, mannitol et talc en particulier). Les injections de produits mal solubilisés ou insolubles telle la buprénorphine sont de plus en plus incriminées.

Sur le plan thérapeutique, la réalisation de bandages multicouche à bandes à allongement court est souvent efficace (associée à des drainages lymphatiques), à condition d'un suivi strict et prolongé.

>>> Vasculites diverses : nombreuses sont les vasculites (thrombosantes ou non thrombosantes) rapportées suite aux altérations vasculaires inflammatoires engendrées par les drogues dures : vasculite urticarienne, leucocytoclasique, granulomateuse ou encore nécrotique. Un purpura rétiforme assez caractéristique peut également s'observer.

>>> Nécrose du palatin et/ou de la cloison nasale [76-86] (***fig. 28 et 29***) : cette destruction s'observe au niveau du palatin, de la cloison nasale ou des deux et est caractéristique d'une addiction prolongée à la cocaïne en inhalation. En général, l'inhalation de cocaïne (plus rarement d'héroïne) provoque plus ou moins rapidement l'apparition de phénomènes locaux de vasoconstriction (suivis d'hyper-

Fig. 28 : Perforation de la cloison nasale vue de la fosse nasale gauche avec optique 30°.

Fig. 29 : Nécrose de la columelle après tentative de fermeture chez une cocaïnomane.

Revues générales

hémie réactionnelle) et d'irritation des muqueuses naso-buccales.

Les symptômes débutent par des épistaxis, une rhinite chronique liée aux propriétés irritatives de la cocaïne inhalée (rhinorrhée et œdème de la muqueuse nasale). Ultérieurement, une perforation du septum intranasal, parfois associée à une destruction des cornets intranasaux est observée. Plus rarement, une véritable nécrose du palais peut survenir. Le palais dur est plus exposé à la destruction que le palais mou. Les femmes seraient plus atteintes. À nouveau, les effets vasoconstricteurs de la cocaïne y jouent un rôle primordial. Il existe des phénomènes de rhinolalie, de régurgitation de nourriture au travers des fosses nasales, d'infections des sinus avec anosmie, halitose, agueusie et céphalées.

Le diagnostic différentiel d'une destruction palatine et/ou interseptale nasale peut être difficile et requiert un avis ORL autorisé : traumatisme, néoplasie, infections diverses (tuberculose, gomme syphilitique, rhinosclérome, actinomycose…) et maladies inflammatoires chroniques (lupus érythémateux, sarcoïdose, maladie inflammatoire intestinale avec manifestations orales, granulomatose de Wegener…). Dans la majorité des cas de nécroses liées à la cocaïne, le traitement est essentiellement d'ordre chirurgical (reconstruction) : prothèse et antibiothérapie adaptée.

>>> Lésions aphtoïdes et gingivite chronique.

Manifestations cutanéo-muqueuses liées à des infections systémiques [5, 8, 87-97]

>>> Septicémie par staphylocoques dorés et embols septiques.

>>> Endocardite (cœur droit en particulier)**.**

>>> Purpura d'origine infectieuse.

>>> Pustules, ischémie vasculaire, apparition de pétéchies sous-unguéales liée à des embols septiques.

>>> Manifestations cutanées diverses liées à l'infection HIV, à l'hépatite B ou C…

>>> Survenue d'une candidose systémique : complication relativement classique chez le toxicomane à l'héroïne (brune en particulier, diluée à l'aide de jus de citron) avec manifestations cutanées caractéristiques incluant la présence de nodules douloureux disséminés et de pustules essentiellement localisées au scalp ou à la région de la barbe ou aux zones pileuses (***fig. 30 et 31***).

Fig. 30 : Candidose systémique chez une héroïnomane (pustules multiples aux aisselles). Altération de l'état général. Frottis et culture positifs pour *Candida albicans*.

Fig. 31 : Candidose systémique chez un héroïnomane (pustules excoriées du cou et du cuir chevelu). Altération de l'état général. Frottis et culture positifs pour *Candida albicans*.

>>> Association possible à une choriorétinite d'une uvéite voire d'une ostéoarthrite chondrocostale.

>>> Tétanos consécutif à des plaies chroniques, botulisme lié à des drogues contaminées.

Réactions d'"hypersensibilité" [5, 98]

Les opiacés (en particulier la morphine et l'héroïne) peuvent induire un prurit considérable en raison de leur action histaminolibératrice. Des lésions non spécifiques à type d'excoriations multiples ne sont pas exceptionnelles. En général, le prurit survient très rapidement après l'injection d'héroïne et peut perdurer plus d'un jour. Le rythme des injections peut donc induire des lésions prurigineuses quasi permanentes, aboutissant à un véritable prurigo aspécifique avec lésions papulo-excoriées.

Par ailleurs, l'héroïne peut être responsable d'urticaire (aiguë ou chronique). Ces manifestations peuvent perdurer plusieurs jours après les injections. De même, un angiœdème et des lésions urticariennes associées à un bronchospasme sont possibles [99]. Des cas de syndromes de Lyell à l'héroïne sont rapportés [100].

De manière non exceptionnelle, une vasculite leucocytoclasique peut s'observer mais le lien direct avec les drogues est discuté, car d'autres facteurs peuvent interférer : cryoglobulinémie dans le cadre d'une infection par le virus de l'hépatite C par exemple, infection virale intercurrente (HIV associé) ou encore manifestations cutanées d'une périartérite noueuse [101-106]. Plus rarement, sont rapportées des manifestations sclérodermiformes tardives [65, 107-109].

Délire de parasitose

Ce type de délire accompagné de phénomènes hallucinatoires n'est pas rare et

rapporté tant chez les héroïnomanes que chez les cocaïnomanes, qui se plaignent de prurit diffus engendrant des lésions à type d'excoriations voire de prurigo très invalidant. Ces patients sont souvent persuadés d'être infestés de parasites divers ou d'insectes s'immisçant sous les téguments.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fink B, Landthaler M, Hafner C. Skin alterations due to abuse of illegal drugs. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011;9:633-639.
2. Coull A, Atherton L, Taylor A *et al.* Prevalence of skin problems and leg ulceration in a sample of young injecting drug users. *Harm Reduct J*, 2014;11:1-9.
3. Hennings C, Miller J. Illicit drugs: What dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:135-142.
4. Laborde-Rouzaud C, Rouch L, Chautant F *et al.* Les nouveaux cocaïnomanes: substances coupantes, prise en charge médicamenteuse et aide aux réflexes médicaux pour la prise en charge. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 2014;49:300-306.
5. Del Giudice P. Cutaneous complications of intravenous drug abuse. *Br J Dermatol*, 2004;150:1-10.
6. Weidman AI, Fellner MJ. Cutaneous manifestations of heroin and other addictive drugs. *N Y State J Med*, 1971;71:2643-2646.
7. Vollum DI. Skin lesions in drug addicts. *Br Med J*, 1970;2:64-50.
8. Minkin W, Cohen HJ. Dermatologic complications of heroin addiction. *N Engl J Med*, 1967;277:473-475.
9. Young AW, Rosenberg FR. Cutaneous stigmas of heroin addiction. *Arch Dermatol*, 1971;104:80-86.
10. Lloyd-Smith E, Wood E, Zhang R *et al.* Risk factors for developing a cutaneous injection-related infection among injection drug users: a cohort study. *BMC Public Health*, 2008;8:405-416.
11. Beaufoy A. Infections in intravenous drug users: a two-year review. *Can J Infect Control*, 1993;8:7-9.
12. Murphy EL, DeVita D, Liu H *et al.* Risk factors for skin and soft-tissue abscesses among injection drug users; a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2001;33:35-40.
13. Binswanger IA, Kral AH, Blumenthal RN *et al.* High prevalence of abscesses and cellulitis among community-recruited injection drug users in San Francisco. *Clin Infect Dis*, 2000;30:579-581.
14. Bergstein JM, Baker EJ, Aprahamian C *et al.* Soft tissue abscesses associated with parenteral drug abuse; presentation, microbiology and treatment. *Am Surg*, 1995;61:1105-1108.
15. Webb D, Thadepalli H. Skin and soft tissue polymicrobial infections from intravenous infections from intravenous abuse of drugs. *West J Med*, 1979;130:200-204.
16. Gonzalez MH, Garst J, Nourbash P *et al.* Abscesses of the upper extremity from drug abuse by injection. *J Hand Surg*, 1993;18:868-870.
17. Chen JL, Fullerton KE, Flynn NM. Necrotizing fasciitis associated with injection drug use. *Clin Infect Dis*, 2001;33:6-15.
18. Callahan TE, Schecter WP, Horn JK. Necrotizing soft tissue infection masquerading as cutaneous abscess following illicit drug injection. *Arch Surg*, 1998;133:812-817.
19. Bangsberg DR, Rosen JI, Aragon T *et al.* Clostridial myonecrosis cluster among injection drug users. *Arch Intern Med*, 2002;162:5017-5022.
20. Haiart DC, Andrade B, Murie JA. Gas gangrene following intra-arterial injection of oral medication in a drug abuser. *Eur J Vasc Surg*, 1992;6:565-566.
21. Bassetti S, Hoffmann M, Bucher HC *et al.* Infections requiring hospitalization of injection drug users who participate in an injection opiate maintenance program. *Clin Infect Dis*, 2002;34:711-713.
22. Dunne JH, Johnson WC. Necrotizing skin lesions in heroin addicts. *Arch Dermatol*, 1972;105:544-547.
23. Cruz JS, Teixeira JF, Costa HM *et al.* False aneurysm of an axillary artery in an intravenous drug misuser. *Eur J Surg*, 1999;165:505-506.
24. Walker PJ, White GH, Harris JP *et al.* Bilateral mycotic axillary artery false aneurysms in an intravenous drug user: unsuspected broken needle-tips pose a risk to the treating personnel. *Eur J Vasc Surg*, 1992;6:434-437.
25. Ting ACW, Cheng SWK. Femoral pseudoaneurysms in drug addicts. *World J Surg*, 1997; 21:783-787.
26. Chen SW, Fok M, Wong J. Infected femoral pseudoaneurysm in intradrug abusers. *Br J Surg*, 1992;79:510-512.
27. Somers WJ, Lowe FC. Localized gangrene of the scrotum and penis: a complication of heroin injection into the femoral vessels. *J Urol*, 1986;136:111-113.
28. Bahia H, Moazzam A, Ramakrishnan A. Penoscrotal necrosis complicating intravenous drug abuse. *Br J Plast Surg*, 1999;52:324-325.
29. White WB, Barrett S. Penile ulcer in heroin abuse: a case report. *Cutis*, 1982;29:62-64.
30. Contoreggi C, Rexroad VE, Lange R. Current management of infectious complications in the injecting drug user. *J Subst Abuse Treat*, 1998;15:95-106.
31. Hornez E, Laroche J, Monchal T *et al.* Nécrose du gland après injection volontaire de buprénorphine dans un contexte de toxicomanie aux opioïdes. *Ann Chir Plast Esth*, 2010;55:159-161.
32. Murphy EL, DeVita D, Liu H *et al.* Risk factors for skin and soft –tissue abscesses among injection drug users: a case-control study. *Clin Infect Dis*, 2001;33:35-40.
33. Kluger N, Girard C, Guillot B *et al.* Nécrose cutanée du scrotum et du pénis après injection de comprimés écrasés de buprénorphine. *La Presse Médicale*, 2010;39:610-611.
34. Sudhindran S. Vascular complications of injecting drug misuse. *Br J Surg*, 1997;84:582-583.
35. Baldeweg SE. Arterial and venous disease and deep vein thrombosis. Injecting drug use is a major risk factor for deep vein thrombosis. *Br Med J*, 2000;321:1018.
36. Pieper B, Tremplin T. Chroinc venous insufficiency in persons with a history of infection drug use. *Res Nurs Health*, 2001;24:423-432.
37. Mckenzie AR, Laing RBS, Douglas JG *et al.* High prevalence of iliofemoral venous thrombosis with severe groin infection among injecting drug users in North East Scotland: successful use of low molecular weight heparin wich antibiotics. *Postgrad Med J*, 2000;76:561-565.
38. Lissse JR, Thurmond-Anderle M, Davis CP. Deep venous thrombosis in intravenous cocaine abuse mimicking septic arthritis of the shoulder. *South Med J*, 1991;84:278-279.
39. McColl MD, Tait RG, Greer IA *et al.* Injecting drug use is a risk factor for deep vein thrombosis in women in Glasgow. *Br J Haematol*, 2001;112: 641-643.
40. Heng MC, Haberfeld G. Thrombotic phenomena associated with intravenous cocaine. *J Am Acad Dermatol*, 1987;16:462-468.

Revues générales

41. Hoeger PH, Haupt G, Hoelzle E. Acute multifocal skin necrosis: synergism between invasive strectococcal infection and cocaine-induced tissue ischaemia? *Acta Derm Venereol*, 1996;76:239-241.
42. Lindel TD, Porter JM, Langston C. Intra-arterial injections of oral medications. A complication of drug addiction. *N Engl J Med*, 1972;287:1132-1133.
43. Tait IS, Holdsworth RJ, Belch JJF *et al.* Management of intra-arterial injection injury with iloprost. *Lancet*, 1994;343:419.
44. Rosen VJ. Cutaneous manifestations of drug abuse by parenteral injections. *Am J Dermatopathol*, 1985;7:79-83.
45. Potier A, Leclech C, Croue A *et al.* Livédo necrotique après injections de buprénorphine (Subutex®) : rôle de l'amidon de maïs contenu dans l'excipient. *Ann Dermatol Venereol*, 2007;134:148-150.
46. Del Giudice P, Vandenbos F, Boissy C *et al.* Cutaneous complications of direct intra arterial injections in drug addicts. *Acta Derm Venereol*, 2005;85:451-452.
47. Desvignes C, Becquart C, Launay D *et al.* Extensive levamisole-induced vasculitis. *Clin Exp Dermatol*, 2017; 42:413-415.
48. Raghad A, Caitriona R, Christina R *et al.* Levamisole-induced vasculitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2013;26:163-165.
49. Néel A, Agard C, Hamidou M. Vascularites induites par la cocaïne et/ou le lévamisole. *Joint Bone Spine*, 2018;85:8-14.
50. Larney S, Peacock A, Mathers BM *et al.* A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs. *Drug Alcohol Depend*, 2017;171:37-47.
51. Shuster MM, Lewin ML. Needle tracks in narcotic addicts. *N Y State J Med*, 1968;68:3129-3134.
52. Saporito RC, Lopez Pineiro MA, Migden MR *et al.* Recognizing skin popping scars: A complication of illicit drug use. *Cureus*, 2018;10:e2726.
53. Ford TC, Nava CA. Consequences of substance abuse in the lower extremity. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1998;78: 171-179.
54. Woodburn KR, Murie JA. Vascular complications of injecting drug misuse. *Br J Surg*, 1996;83:1329-1334.
55. Al Zahrani HA. Vascular complications following intravascular self-injection addictive drugs. *J R Coll Edinb*, 1997;42:50-55.
56. Martin H, Bursztejn AC, Albuisson E *et al.* Caractéristiques des plaies chroniques chez les toxicomanes : étude rétrospective de 58 patients. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:793-800.
57. Pieper B, Templin T, Kirsner R *et al.* Impact of injection drug use on distribution and severity of chronic venous disorders. *Wound Repair Regen*, 2009; 14:485-491.
58. Pieper B, Templin T. Chronic venous insufficiency in persons with a history of injection drug use. *Res Nurs Health*, 2001;24:423-432.
59. Sonmez Ergun S, YIldiz K, Baygol E *et al.* Heroin-induced chronic symmetrical skin ulcers of the forearms in a young adult. *Eur J Dermatol*, 2012;22:414.
60. Tice A. An unusual, nonhealing ulcer on the forearm. *N Engl J Med*, 2002; 347:1725-1726.
61. Stuart Reece A. Chronic ulcers caused by injection of subtsances. *Arch Dermatol*, 2009;145:375-377.
62. Pardes J, Falanga V, Kerdel F. Delayed cutaneous ulcerations arising at sites of prior parenteral drug abuse. *J Am Acad Dermatol*, 1993;29:1052-1054.
63. Abidin M, Gilinov M, Topol B *et al.* Injection of illicit drug into the granulation tissue of chronic ulcers. *Ann Plast Surg*, 1990;24:268-270.
64. Hussey HH, Katz S. Infections resulting from narcotic addiction: report of 102 cases. *Am J Med*, 1950;9:186-193.
65. Heng MC, Feinberg M, Haberfelde G. Erythematous cutaneous nodules caused by adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol*, 1989;21:570-572.
66. Attousi S, Faulkner ML, Oso A *et al.* Cocaine-induced scleroderma and scleroderma renal crisis. *South Med J*, 1998;91:961-963.
67. Varescon I, Vidal Trecan G, Nabet N *et al.* Buprenorphine abuse: high dose intravenous administration of buprenorphine. *Encephale*, 2002; 28:397-402.
68. Tennstedt D. Drogues et peau : ce qu'il faut savoir. L'exemple du cannabis. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:A5-A10.
69. Abeles H. Puffy-hand sign of drug addiction. *N Engl J Med*, 1965; 273:1167.
70. Neviaser RJ, Butterfield WC, Wieche DR. The puffy hand of drug addiction; a study of the pathogenesis. *J Bone Joint Surg Am*, 1972;54:629-633.
71. Delage M, Samimi M, Lebidre E *et al.* Syndrome des "mains bouffies". *La Presse Medicale*, 2009;38:153-155.
72. Simonnet N, Marcantoni N, Simonnet L *et al.* Volumineux œdèmes des mains chez des patients toxicomanes intraveineux au long cours. *J Mal Vasc*, 2004;29:201-204.
73. Messikh R, Pelletier F, Bizouard N *et al.* Syndrome des "grosses mains" des toxicomanes. Lymphoedème chronique et toxicomanie intraveineuse au long cours. *Ann Dermatol Venereol*, 2009;136:756-758.
74. Arrault M, Vignes S. Syndrome des grosses mains des toxicomanes: intérêt des bandages peu élastiques. *Ann Dermatol Venereol*, 2006;133:769-772.
75. Del Giudice P, Durant J, Dellamonica P. Hand edema and acrocyanosis: "*puffy hand syndrome*". *Arch Dermatol*, 2006;142:1084-1085.
76. Andresz V, Marcantoni N, Binder F *et al.* Puffy hand syndrome due to drug addiction: a case control study of pathogenesis. *Addiction*, 2006;101:1347-1351.
77. Silvestre FJ, Perez-Herbera A, Puente-Sandoval A *et al.* Hard palate perforation in cocaine abusers: a systematic review. *Clin Oral Invest*, 2010; 14:621-628.
78. Cintra HL, Basile FV, Tournieux TT *et al.* Midline palate perforation secondary to cocaine abuse. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008;61:588-590.
79. Sittel C, Eckel HE. Nasal cocaine abuse presenting as a central facial destructive granuloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1998;255:446-447.
80. Gandara JM, Diniz M, Gandara P *et al.* Lesiones inducidas por la aplicacion topica de cocaine. *Med Oral*, 2002;7:103-107.
81. Smith JC, Kacker A, Anand VK. Midline nasal and hard palate destruction in cocaine abusers and cocaine's role in rhinologic practice. *Ear Nose Throat J*, 2002;81:172-177.
82. Ronda JM, Sancho M, Lafarga J *et al.* Midfacial necrosis secondary to cocaine-abuse. *Acta Otorhinolaringol Esp*, 2002;53:129-132.
83. Sastry RC, Lee D, Har-el G. Palate perforation from cocaine use. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997;116:565-566.
84. Villa PD. Midfacial complications of prolonged cocaine snorting. *J Can Dent Assoc*, 1999;65:218-223.
85. Bains MK, Hosseini-Ardehali M. Palatal perforations; past and present. Two case reports and a literature review. *Br Dent J*, 2005;199:267-269.
86. Goodger NM, Wang J, Pogrel MA. Palatal and nasal necrosis result-

ing from cocaine misuse. *Br Dent J*, 2005;198:333-334.

87. Peyriere H, Léglise Y, Rousseau A *et al.* Necrosis of the intranasal structures and soft palate as a result of heroin snorting: a case series. *Substance Abuse*, 2014;34:409-414.
88. Hagan H, Des Jarlais DC. HIV and HCV infection among injecting drug users. *Mt Sinai J Med*, 2000;67:423-428.
89. Cherubin CE, Sapira JD. The medical complications of drug addiction and the medical assessment of the intravenous drug user: 25 years later. *Am Intern Med*, 1993;119:1017-1028.
90. Reyes FA. Infections secondary to intravenous drug abuse. *Hands Clin*, 1989;5:629-633.
91. Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular and osteoarticular candidiasis in heroin addicts: new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. *J Infect Dis*, 1985;152:577-591.
92. Bisbe J, Miro JM, Latorre W *et al.* Disseminated candidiasis in addicts who use brown heroin; report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis*, 1992;15:910-923.
93. Sangalli M, Chierchini P, Aylward RB *et al.* Tetanus a rare but preventable cause of mortality among drug users and the elderly. *Eur J Epidemiol*, 1996;12:539-540.
94. Talan DA, Moran GJ. Tetanus among injecting-drug users – California 1997. *Ann Emerg Med*, 1998;32:285-286.
95. Passaro DJ, Werner SB, McGee J *et al.* Wound botulism associated with black tar heroin among injecting drug users. *JAMA*, 1998;18:859-863.
96. Werner SB, Passaro D, McGee J *et al.* Wound botulism in California, 1951-1998: recent epidemic in heroin injectors. *Clin Infect Dis*, 2000;31: 1018-1024.
97. Mulleague L, Bonner SM, Samuel A *et al.* Wound botulism in drug addicts in the United Kingdom. *Anaesthesia*, 2001;56:120-123.
98. Rosen VJ. Cutaneous manifestations of drug abuse by parenteral injections. *Am J Dermatopathol*, 1985;7:79-83.
99. Swerts S, Van Gasse A, leysen J *et al.* Allergy to illicit drugs and narcotics. *Clin & Exper Allergy*, 2014;44:79-83.
100. Castro-Villamor MA, De Las Heras P, Armentia A *et al.* Cocaine-induced severe angioedema and urticaria. *Ann Emerg Med*, 1999;34:296-297.
101. Llibre LM, Bonet JM, Calvet S *et al.* Lyell's syndrome induced by heroin contaminants. *Med Clin (Barc)*, 1990;94:799.
102. Khanna D, Drehmer TJ. Intravenous drug abuse mimicking vasculitis. *South Med J*, 2001;94:505-507.
103. Kumar PD, Smith HR. Cocaine-related vasculitis causing upperlimb peripheral vascular disease. *Ann Intern Med*, 2000;133:923-924.
104. Bickley LK, Swartz RA, Lambert CL. Localized cutaneous leukocytoclastic vasculitis in an intravenous drug abuser. *Int J Dermatol*, 1988;27:512-513.
105. Gendelman H, Linzer M, Barland P *et al.* Leukocytoclastic vasculitis in an intravenous heroin abuser. *N Y State J Med*, 1983;83:984-986.
106. Samuels N, Shemesh O, Yinnon AM *et al.* Polyarteritis nodosa and drug abuse: is there a connection? *Postgrad Med J*, 1996;72:684-685.
107. Citron BP, Halpern M, McCarron M *et al.* Necrotizing angiitis associated with drug abuse. *N Engl J Med*, 1970;283:1003-1011.
108. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P *et al.* Can talc mixed with heroin induce systemic sclerosis *Rev Rhum*, 1998;65:157-158.
109. Trozak DJ, Gould WM. Cocaine abuse and connective tissue disease (Letter). *J Am Acad Dermatol*, 1984;10:525.
110. Kerr HD. Cocaine and scleroderma. *South Med J*, 1989;82:1275-1276.

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

Revues générales

Vaccination contre les papillomavirus : jusqu'à quel âge la recommander ?

RÉSUMÉ : L'infection à papillomavirus (HPV) est l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente. Elle peut être responsable de cancers aussi bien chez la femme que chez l'homme, dont le dépistage est absent ou insuffisant. Le poids de ces maladies en termes de morbidité et de mortalité justifie la prévention primaire par la vaccination universelle des filles et des garçons.
Les vaccins actuellement disponibles sont efficaces et induisent une immunité de groupe mais celle-ci ne permet pas de protéger les sujets de plus de 25 ans non vaccinés. Or, le risque d'infection persiste après cet âge, surtout en présence de facteurs de risque. La vaccination HPV, efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans vis-à-vis de nouveaux types d'HPV non rencontrés antérieurement, doit être proposée chez les immunodéprimés, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes et les femmes en post-conisation, non vaccinés antérieurement. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant le risque de récidive dans cette population à risque.

M.-A. DOMMERGUES
Service de pédiatrie, Centre Hospitalier de Versailles, LE CHESNAY.

En mai 2018, le directeur général de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclarait l'élimination du cancer du col de l'utérus (CCU) dans le monde comme une priorité de santé publique.

Cette pathologie peut être combattue par la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) pour la prévention primaire et par le dépistage organisé associé à une prise en charge thérapeutique adéquate pour la prévention secondaire. Plus de 80 pays ont introduit la vaccination HPV dans leur programme de vaccination.

L'infection à HPV : une IST fréquente ?

On estime que 75 % des hommes et des femmes sexuellement actifs seront infectés au cours de leur vie. Une infection persistante par un HPV à haut risque oncogène (HPV-HR), transmis par voie sexuelle, est la condition nécessaire au développement de quasiment tous les CCU. L'infection par un HPV-HR est favorisée par la multiplicité des partenaires. La persistance de l'infection par un HPV-HR au niveau du col de l'utérus et sa transformation vers une lésion cancéreuse est favorisée par une parité élevée, le tabagisme, la contraception orale et une baisse de l'immunité. Tous les CCU sont secondaires à une infection HPV, ces virus étant également responsables d'une proportion variable de 5 autres cancers (***fig. 1***).

En France, environ 3 000 nouveaux cas de CCU et 1 100 décès secondaires sont rapportés chaque année. Le dépistage par frottis est à l'origine de 235 000 cytologies anormales par an et de 31 000 diagnostics de lésions précancéreuses ou cancers. Au total, on estime à 6 000 le nombre de cancers liés à HPV, la part des cancers survenant chez l'homme représentant 1/3 de ceux-ci (***fig. 2***).

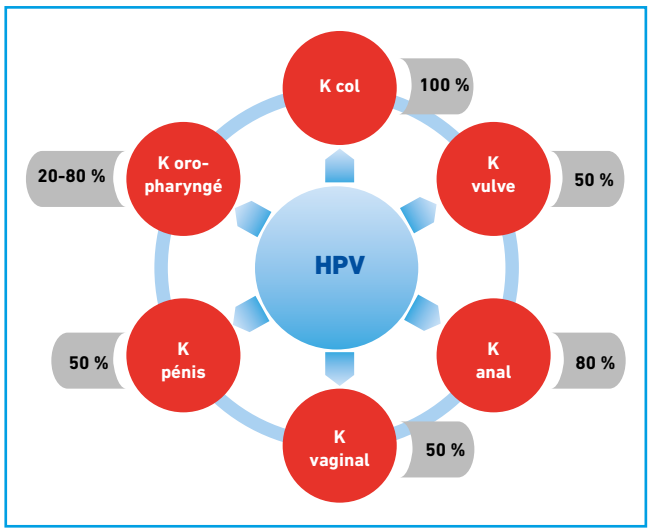


Fig. 1 : Proportion de 6 cancers (K) liés à une infection au papillomavirus.

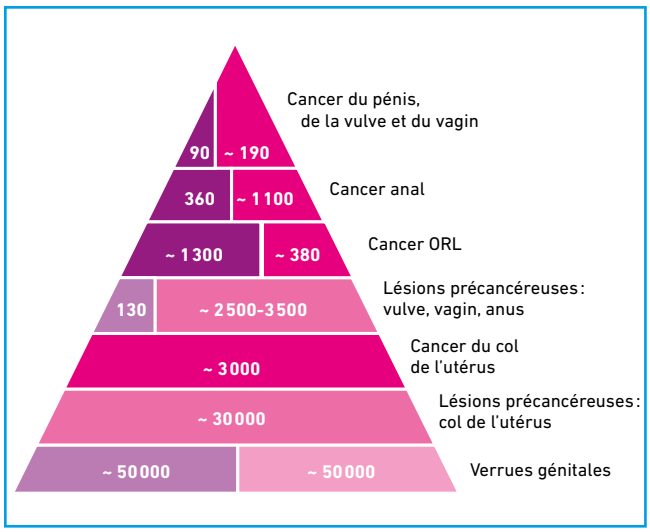


Fig. 2 : Nombre annuel de nouvelles maladies liées aux HPV.

Une prévention secondaire insuffisante ?

Le dépistage par frottis a fait ses preuves avec une réduction d'incidence du CCU et de la mortalité liée à cette pathologie. Mais il a aujourd'hui atteint ses limites : ralentissement de cette baisse à partir des années 2000, voire augmentation dans certaines classes d'âge. L'évolution du taux d'incidence au cours de la période 1990-2018 est variable selon l'âge (***fig. 3***). La tendance globale à la baisse est observée, sauf aux âges intermédiaires (45-65 ans) pour lesquels la baisse s'arrête dans les années 2000-2005, l'incidence se stabilisant ensuite, avec une légère augmentation depuis les années 2000 [1].

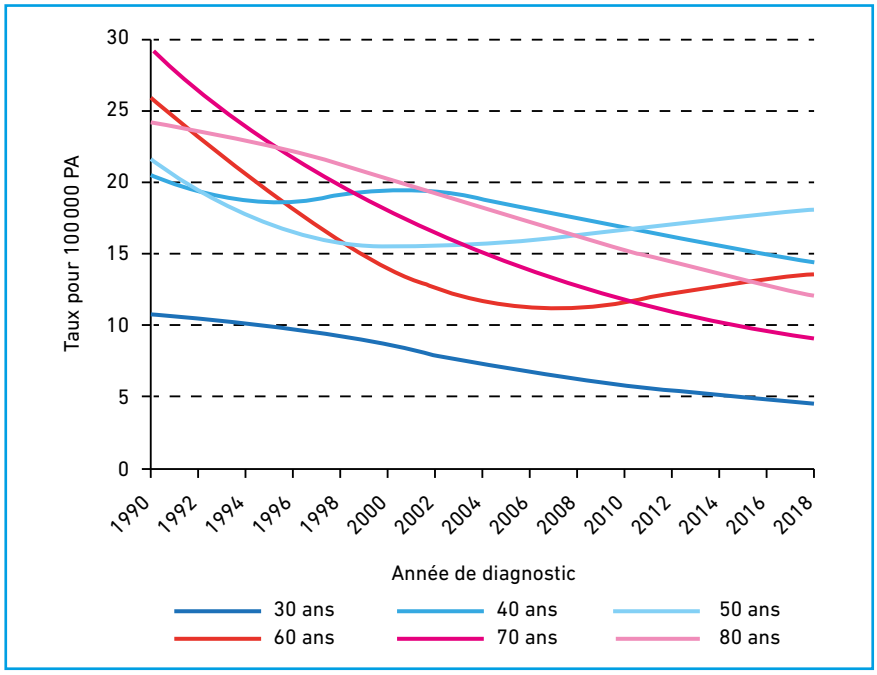


Fig. 3 : Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus par âge pour 100 000 personnes-années (PA), estimations France métropolitaine, 1990-2018 [1].

Seulement 60 % de la population est dépistée par réalisation d'un frottis tous les 3 ans, avec de grandes disparités. Les limites du dépistage cytologique sont également liées à la faible sensibilité d'un test unique et la possibilité de faux négatifs. Il existe aussi une augmentation du risque d'exposition et une exposition plus précoce aux HPV-HR chez les femmes nées après 1950, liée aux modifications des comportements sexuels (baisse de l'âge du 1er rapport sexuel, augmentation du nombre de partenaires et évolution des pratiques).

Par ailleurs, les lésions précancéreuses, même traitées, ne sont pas sans conséquences. Il faut prendre en compte la morbidité non négligeable de ces lésions et de leur traitement :
– conséquences psychologiques et risque accru de développer d'autres lésions HPV-induites par la suite [2, 3] ;
– risque de fausses couches lors de grossesses ultérieures [4], risque d'accouchement prématuré augmenté (7 à 16 % des femmes conisées accouchent prématurément) [5, 6].

Revues générales

Il n'existe pas en routine de dépistage pour les autres cancers HPV-induits (anus, vulve, vagin, pénis, voies aéro-digestives supérieures). En France, chaque année, on dénombre autant de nouveaux cas de cancers HPV-induits pour lesquels il n'existe pas de prévention secondaire que de nouveaux cas de CCU [7].

Ainsi, la prévention primaire par la vaccination est indispensable

Trois vaccins dirigés contre plusieurs types d'HPV sont disponibles : le bivalent HPV 16/18, comprenant les 2 sérotypes les plus oncogènes (70 % des cancers du col), le quadrivalent HPV 6/11/16/18, comprenant en plus les 2 sérotypes responsables de 90 % des verrues génitales, et le nonavalent HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58, avec 5 sérotypes oncogènes supplémentaires portant à 90 % la proportion de CCU potentiellement prévenus par la vaccination.

On dispose maintenant d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV. Après plus de 12 ans d'utilisation, de très nombreuses preuves de ses bénéfices ont été publiées (impact populationnel et efficacité en vie réelle). La méta-analyse de Garland conclut à une réduction d'environ 90 % des infections à HPV 6/11/16/18 et des verrues génitales, de 45 % des lésions cervicales de bas grade et d'approximativement 85 % des lésions cervicales de haut grade [8]. Une autre revue de la littérature comportant 65 publications, incluant 60 millions d'individus avec un suivi de 8 ans, montre une diminution de 83 % des infections à HPV 16 et 18 chez les filles de 13-19 ans et de 66 % chez les femmes de 20-24 ans. La baisse des verrues génitales est de 67 % chez les filles et de 48 % chez les garçons de 15-19 ans, de 54 % chez les filles et de 32 % chez les garçons de 20-24 ans et de 31 % chez les filles de 25-29 ans. Les lésions cervicales CIN2+ (néoplasies cervicales intraépithéliales) ont baissé de 51 % chez les filles de 15-19 ans et de 31 % chez les 20-24 ans [9].

Avec le vaccin bivalent, on observe une protection croisée contre les lésions cervicales de haut grade CIN3 + liées à certains types non vaccinaux (31, 33, 45). Cet impact en vie réelle a été rapporté dans plusieurs pays. En Écosse, après 7 années d'utilisation du vaccin bivalent, les infections à HPV 31, 33 et 45 ont baissé de 85 % et les lésions cervicales de haut grade de 89 %, quel que soit le type d'HPV [10].

Ces vaccins induisent une immunité de groupe, avec protection des garçons et des femmes de plus de 20 ans non vaccinés, seulement si le taux de couverture vaccinale des filles est supérieur à 50 % [11]. Ainsi, le succès de la vaccination est lié à la couverture vaccinale.

En France, dans le calendrier vaccinal 2019, la vaccination contre les HPV est recommandée pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et, dans le cadre du rattrapage vaccinal, jusqu'à 19 ans révolus. Des recommandations spécifiques s'appliquent dans les situations suivantes :

– patients transplantés d'organe solide : chez ces patients, l'incidence des infections à HPV est environ 17 fois plus élevée que chez les personnes immunocompétentes, avec un risque plus élevé d'évolution vers des lésions tumorales ano-génitales. La vaccination selon un schéma à 3 doses (M0-M2-M6) est recommandée à partir de l'âge de 9 ans, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans ;

– personnes infectées par le VIH : le fort taux d'infection par les HPV et de lésions associées justifie de recommander la vaccination HPV chez les patients infectés par le VIH. Le schéma vaccinal à 3 doses est également recommandé dans cette situation ;

– hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH), jusqu'à l'âge de 26 ans, le bénéfice de cette vaccination étant d'autant plus important que le début de l'activité sexuelle est récent et le nombre de partenaires passés faible.

Le taux de couverture vaccinale des filles en France est très insuffisant (***fig. 4***). Il ne permet pas d'espérer actuellement une

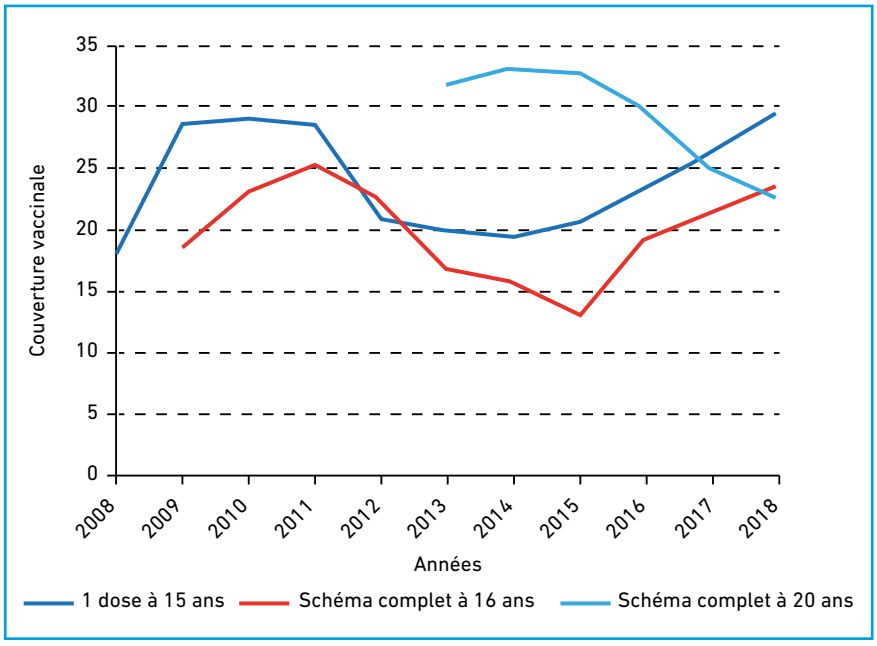


Fig. 4 : Évolution de la couverture vaccinale (%) du vaccin HPV selon l'année, pour une dose à 15 ans et le schéma complet à 16 ans et à 20 ans, France, 2008-2018.

protection des garçons contre les maladies liées à l'HPV et la Haute Autorité de santé (HAS) s'est positionnée récemment en faveur d'une vaccination universelle (filles et garçons).

Cette recommandation est soutenue par :
– une susceptibilité plus importante des hommes aux infections HPV : immunité naturelle plus faible que les femmes, risque de transmission femme-homme plus élevé, prévalence de l'infection relativement constante avec l'âge alors que le pic concerne surtout les 1res années d'activité sexuelle chez la femme, prévalence de l'infection orale plus élevée, clairance virale plus lente chez l'homme, taux de récurrence des pathologies liées à HPV plus important ;
– la protection indirecte des filles non vaccinées grâce à l'immunité de groupe ;
– une meilleure protection des HSH, qui seraient vaccinés avant l'infection (condition pour une vaccination efficace) ;
– l'impact épidémiologique attendu sur les condylomes, les lésions précancéreuses et cancéreuses anales ;
– l'impact potentiel de la vaccination sur d'autres cancers, oropharyngés notamment.

En 2019, 41 pays recommandent une vaccination universelle incluant les garçons. La France vient d'adopter cette stratégie. Le problème de l'âge des sujets à vacciner est une question difficile et sera le débat à venir maintenant que la vaccination des garçons est acquise.

Jusqu'à quel âge peut-on vacciner ?

1. Quel est le risque d'infection après l'âge de 25 ans ?

La prévalence de l'infection à des types d'HPV-HR a été évaluée en France à 23 % chez les femmes de moins de 25 ans et à 14 % chez les plus âgées [12]. Ainsi, le risque d'infection à HPV chez l'adulte reste non négligeable. Des études, portant sur la recherche d'HPV-HR retrouvent une incidence cumulative sur 12 mois de 25,4 % chez des femmes âgées de 25 à 65 ans et un taux d'infection de 25 % chez des hommes âgés de 18 à 59 ans [13, 14]. Même si le risque d'infection à HPV est maximal dans les premières années de l'activité sexuelle, il persiste toute la vie. Il dépend évidemment du nombre de partenaires et des pratiques sexuelles.

En cas de vaccination préalable, il existe probablement des rappels naturels en cas de contact avec le virus, majorant la réponse immune vaccinale. Ainsi, une étude montre l'augmentation des titres en anticorps chez 23 % des adolescents/jeunes adultes dans les 10 ans suivant une vaccination par HPV quadrivalent [15]. En revanche, l'infection naturelle par les HPV n'induit pas de protection à long terme et les individus non vaccinés peuvent se réinfecter avec le même type d'HPV.

2. L'immunité de groupe est-elle suffisante pour protéger les sujets de plus de 25 ans ?

Une revue systématique de l'impact de la vaccination par le quadrivalent (5 à 8 ans après son introduction), regroupant 65 études, rapporte un effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les verrues ano-génitales des femmes de plus de 25 ans uniquement lorsque la couverture vaccinale est supérieure à 50 %. En revanche, les 13 études de cette méta-analyse évaluant l'efficacité sur la prévention des lésions cervicales CIN2+ ne retrouvent pas d'effet protecteur de la vaccination des jeunes sur les femmes âgées de 25 à 39 ans, même en cas de couverture vaccinale élevée [9].

3. La vaccination est-elle efficace dans la tranche d'âge 25-45 ans ?

L'efficacité de la vaccination sur les infections persistantes aux HPV vaccinaux a été démontrée chez les adultes non antérieurement infectés. Elle est bien tolérée quel que soit le statut de l'individu vis-à-vis des infections à HPV. L'efficacité en per-protocole du vaccin quadrivalent sur les infections persistantes à HPV 6/11/16/18 est de 88 % chez les femmes âgées de 24 à 45 ans [16].

4. La vaccination garde-t-elle un intérêt chez les adultes ayant déjà été infectés par un HPV ?

Il est rare d'avoir été infecté par tous les types d'HPV oncogènes et vacciner un adulte permet de le protéger contre les HPV vaccinaux non rencontrés. Par ailleurs, la vaccination d'un sujet déjà infecté par un HPV vaccinal pourrait garder un intérêt en diminuant la transmission de ce virus. Ainsi, la protection apportée par la vaccination des adultes serait individuelle si non infectés (HPV-) et seulement collective si infectés (HPV+) par diminution de la transmission aux partenaires.

Aux États-Unis, la vaccination HPV est recommandée en routine aux adolescents des 2 sexes à 11-12 ans avec un rattrapage jusqu'à 26 ans. La position prise récemment par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ouvre la possibilité d'une vaccination des adultes âgés de 27 à 45 ans, soulignant l'intérêt individuel de cette protection. Il s'agit d'une décision partagée après échange sur l'éventuel bénéfice de cette prévention entre le patient et son médecin [17].

Les principaux facteurs de risque associés à un risque élevé de nouvelle infection HPV chez des femmes âgées de 24 à 45 ans sont les mêmes que chez les jeunes femmes : vie sexuelle active précoce (avant 17 ans), nombre de partenaires supérieur à 4, au moins 2 à 3 partenaires différents dans les 6 derniers mois, nulliparité et tabagisme [18]. Après l'âge de 19 ans, la vaccination des femmes ayant un comportement à risque, selon les critères cités ci-dessus, pourrait être intéressante.

Revues générales

5. La vaccination peut-elle apporter une protection chez les femmes ayant subi une conisation ?

En post-conisation, le taux de récidive d'infection à HPV est de 6,6 %. Le risque de développer un cancer invasif après traitement pour une lésion cervicale de haut grade CIN2+ est 5 fois plus important que celui de la population générale. Les femmes avec antécédent de lésion HPV-induite constituent donc une population à risque.

L'analyse *post-hoc* de 3 essais contrôlés randomisés va dans le sens d'une protection vaccinale contre la récidive de lésions HPV induites. Ainsi, l'analyse rétrospective de femmes incluses dans l'essai clinique contrôlé randomisé pré-autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le vaccin quadrivalent a permis d'évaluer l'effet de ce vaccin sur le risque de lésions HPV-induites après conisation. Un total de 587 femmes dans le groupe vacciné et de 763 dans le groupe placebo a subi une chirurgie cervicale durant les 4 premières années de suivi. La vaccination diminuait de 35 à 46 % le risque d'une nouvelle pathologie liée à n'importe quel type d'HPV [19].

L'analyse *post-hoc* d'un essai contrôlé randomisé pour le vaccin bivalent, avec un suivi moyen de 47 mois, montre des résultats similaires. Sur la cohorte de 18 644 femmes, 454 (190 dans le groupe vaccin et 264 dans le groupe contrôle) ont eu une chirurgie cervicale. Parmi les femmes vaccinées antérieurement, le risque de survenue d'une nouvelle lésion CIN2+ était réduit de 88,2 % (IC 95 % : 14,8-99,7) [20].

Hildesheim *et al.* ont étudié l'impact de la vaccination HPV bivalente (*vs* vaccination contre l'hépatite A) chez les femmes ayant subi une conisation au cours du suivi. Les auteurs concluent à l'absence d'effet protecteur contre de nouvelles lésions liées à l'HPV chez les femmes traitées pour CIN2+ après un suivi de 27 mois, mais ils notent une efficacité vaccinale significative vis-à-vis de nouvelles infections à HPV oncogènes (36,7 % [IC 95 % : 1,5-59]) ou seulement aux types 31/33/45 (72,9 % [IC 95 % : 29-90]) [21].

Kang a étudié rétrospectivement l'effet protecteur de la vaccination quadrivalente pratiquée en post-conisation sur la récidive de lésions chez des femmes âgées de 20 à 45 ans traitées pour lésion cervicale de haut grade (CIN2-3). Le taux de récurrence était de 2,5 % dans le groupe vacciné (9/360) *vs* 7,2 % dans le groupe non vacciné (27/377) [22].

Un essai prospectif contrôlé, non randomisé, portant sur des patientes de 18 à 45 ans porteuses d'une CIN2+ apporte un bon niveau de preuve. Les femmes non vaccinées ou recevant le vaccin HPV quadrivalent à J30 post-conisation étaient suivies pendant 4 ans. Dans le groupe non vacciné, le taux de récidive de CIN2+ due à tous types d'HPV a été de 6,4 *vs* 1,2 % dans le groupe vacciné. L'efficacité du vaccin quadrivalent en post-conisation sur la survenue de nouvelle lésion CIN2+ était donc de 81,2 % (IC 95 % : 34,3-95,7) [23].

Pieralli, dans un essai contrôlé randomisé évaluant l'effet d'une vaccination quadrivalente effectuée 3 mois après une conisation, retrouve un taux de récidive de 3/89 dans le groupe vacciné *vs* 12/89 dans le groupe non vacciné (p = 0,027) [24].

Au total, la vaccination peut donc être considérée comme un adjuvant au traitement chirurgical. Elle semble avoir un réel bénéfice, diminuant très significativement le risque de récidive dans cette population à risque. La vaccination HPV devrait être proposée aux 25 000 femmes qui, chaque année, sont traitées pour CIN en France.

POINTS FORTS

- Après plus de 12 ans d'utilisation, nous disposons d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination HPV.
- La couverture vaccinale contre les HPV est actuellement insuffisante en France pour l'obtention d'une immunité de groupe et la protection des femmes et des hommes non vaccinés.
- La vaccination des garçons, incluse en routine dans le calendrier vaccinal de 41 pays, est recommandée également en France.
- La vaccination HPV devrait être proposée en post-conisation aux femmes non vaccinées traitées pour un cancer (ou une lésion précancéreuse) du col de l'utérus.
- Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers HPV-induits devraient bénéficier de cette prévention jusqu'à l'âge de 45 ans.

Conclusion

La vaccination HPV est indiquée dès l'âge de 9 ans chez les sujets à risque de cancers HPV-induits, notamment les immunodéprimés. Concernant la limite d'âge supérieure, elle est actuellement recommandée seulement jusqu'à 19 ans chez les filles et désormais chez les garçons et jusqu'à 26 ans chez les HSH en France. Les sujets non antérieurement vaccinés et à risque élevé de cancers liés aux HPV devraient l'être jusqu'à 45 ans, notamment en cas d'immunodépression ou d'antécédent de conisation. Dans la

population générale, le bénéfice de cette protection vaccinale peut être discuté individuellement dans la tranche d'âge 19-45 ans, en cas de comportement à risque d'infection à HPV.

BIBLIOGRAPHIE

1. Woronoff AS, Hamers F. Cancer du col de l'utérus en France : tendances de l'incidence et de la mortalité jusqu'en 2018. *Bull Épidémiol Hebdo*, 2019;22-23:410-416.
2. Le T, Hopkins L, Menard C *et al.* Psychologic morbidities prior to loop electrosurgical excision procedure in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*, 2006;16:1089-1093.
3. Ebisch RMF, Rutten DWE, IntHout J *et al.* Long-lasting increased risk of human papillomavirus-related carcinomas and premalignancies after cervical intraepithelial neoplasia grade 3: a population-based cohort study. *J Clin Oncol*, 2017;35:2542-2550.
4. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M *et al.* Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2014;349:g6192.
5. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M *et al.* Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2016;354:i3633.
6. Baldauf JJ, Baulon E, Thoma V *et al.* [Prevention of obstetrical complications following LEEP, is it possible?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2014;43:19-25.
7. Shield KD, Marant Micallef C, de Martel C *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2018;33:263-274.
8. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N *et al.* Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of 10 years of real-world experience. *Clin Infect Dis*, 2016;63:519-527.
9. Drolet M, Bénard É, Pérez N *et al.* HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2019;394:497-509.
10. Palmer T, Wallace L, Pollock KG *et al.* Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ*, 2019;365:l1161.
11. Drolet M, Bénard É, Boily MC *et al.* Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:565-580.
12. Monsonego J, Zerat L, Syrjänen K *et al.* Prevalence of type-specific human papillomavirus infection among women in France: Implications for screening, vaccination, and a future generation of multivalent HPV vaccines. *Vaccine*, 2012;30:5215-5221.
13. Winer RL, Hughes JP, Feng Q *et al.* Incident detection of high-risk human papillomavirus infections in a cohort of high-risk women aged 25-65 years. *J Infect Dis*, 2016;214:665-675.
14. Han JJ, Beltran TH, Song JW *et al.* Prevalence of genital human papillomavirus infection and human papillomavirus vaccination rates among us adult men: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. *JAMA Oncol*, 2017;3:810-816.
15. Donken R. Natural boosting occurs in HPV vaccinated adolescents; exposure, immune response or both? EUROGIN, 2019, Monaco.
16. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P *et al.* End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*, 2011;105:28-37.
17. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW *et al.* Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2019;68:698-702.
18. Garland S. HPV vaccination in adults. EUROGIN, 2019, Monaco.
19. Joura EA, Garland SM, Paavonen J *et al.* Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 2012;344:e1401.
20. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U *et al.* Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer,* 2016;139:2812-2826.
21. Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR *et al.* Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 2016;215:212.e1–212.e15.
22. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol*, 2013;130:264-268.
23. Ghelardi A, Parazzini F, Martella F *et al.* SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2. *Gynecol Oncol*, 2018;151:229-234.
24. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N *et al.* Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease. *Arch Gynecol Obstet*, 2018;298:1205-1210.

L'auteure a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en qualité d'intervenante et d'auditrice (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) par GSK, Sanofi-Pasteur, MSD et Pfizer.

Cas clinique

De petites papules à ne pas négliger

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

Observation

Une patiente de 24 ans, sans antécédent personnel notable, était adressée en consultation pour une lésion papuleuse ferme infracentimétrique, discrètement rosée, sensible à l'effleurement, siégeant sur l'avant-bras gauche.

La lésion était apparue à l'adolescence et augmentait progressivement de taille. Elle rapportait une augmentation du volume de la lésion lors de la palpation et du sport. Depuis plusieurs mois, des lésions similaires mais de plus petite taille étaient apparues en périphérie de la première (***fig. 1***), tandis qu'une autre était apparue au bras droit, ce qui motivait la consultation. La patiente rapportait des lésions similaires chez sa mère et sa tante maternelle, raison pour laquelle elle ne s'était pas inquiétée auparavant. Il n'y avait pas d'autre antécédent familial notable.

Une biopsie cutanée a été réalisée, montrant une prolifération nodulaire intradermique mal limitée, constituée de faisceaux entrelacés de cellules fusiformes sans atypie ni mitose visualisée.

Quel est votre diagnostic ?

Fig. 1.

Réponse

Il s'agit de léiomyomes pilaires (ou piloléiomyomes) multiples devant faire évoquer un syndrome de Reed ou syndrome HLRCC (*Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer syndrome*). Il s'agit de tumeurs bénignes du muscle arrecteur pilaire.

Devant un papulo-nodule douloureux, les principales étiologies à évoquer sont un (angio) léiomyome, un neurinome ou schwannome, une tumeur glomique, une tumeur eccrine. Chez cette patiente, l'augmentation de volume à l'effleurement (pseudo-signe de Darier par mise en jeu des muscles arrecteurs pilaires), le caractère multiple à disposition zoniforme et l'histologie permettaient de retenir le diagnostic de léiomyomes pilaires multiples.

La présentation habituelle du léiomyome pilaire est une petite papule ferme, mobile, couleur peau normale à rosée, siégeant avec prédilection sur les faces d'extension des membres, le tronc et le chef, particulier par le caractère sensible voire franchement douloureux de façon spontanée, à l'effleurement ou au froid. Ils surviennent dans la plupart des cas vers l'âge de 25 ans. Ils augmentent de taille avec l'âge de façon habituelle.

Lorsque les léiomyomes sont multiples (dont un au moins doit être histologiquement prouvé) ou qu'il existe un caractère familial, un syndrome de Reed ou HLRCC doit être évoqué. Il s'agit d'une maladie orpheline, de prévalence inconnue, de transmission autosomique dominante. Elle est liée à une mutation du gène *FH* qui code pour la fumarate estérase. Les léiomyomes pilaires peuvent alors être associés à des léiomyomes utérins (3 femmes sur 4), parfois à des léiomyosarcomes, et surtout à des carcinomes rénaux papillaires habituellement très agressifs et conditionnant le pronostic de ce syndrome.

Chez notre patiente et sa mère, une consultation d'oncogénétique a été proposée. Des imageries sont en attente à la recherche de léiomyomes utérins ou de carcinome rénal et une surveillance régulière s'impose au sein d'une équipe pluridisciplinaire. Sur le plan dermatologique, un traitement par laser CO_2 lui a été proposé, mais le risque de récidive locale est loin d'être négligeable.

Conclusion

Une tumeur cutanée douloureuse peut révéler un léiomyome. Lorsque ceux-ci sont multiples, un syndrome de Reed ou HLRCC doit être évoqué afin de dépister précocement une tumeur viscérale qui peut lui être associée.

Remerciements au Pr Martine Bagot, au Dr Emmanuelle Bourrat et à la photothèque de l'Hôpital Saint-Louis.

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

Immunologie pour le praticien

Les lymphocytes T régulateurs

O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Qu'est-ce qu'un lymphocyte T régulateur et comment l'identifier ?

Les cellules T régulatrices (Treg), antérieurement appelées suppressives, représentent un composant essentiel du système immunitaire, capable de supprimer ou au moins de réduire l'intensité des réponses immunitaires des autres lymphocytes, permettant ainsi un important "auto-contrôle" intégré au système immunitaire et évitant le développement de réactions excessives. Les lymphocytes T régulateurs sont notamment impliqués dans l'arrêt des réponses immunitaires après élimination des organismes étrangers, ainsi que dans la prévention de l'auto-immunité par élimination des cellules auto-réactives reconnaissant les auto-antigènes du "soi". Globalement, elles ont donc une activité immunosuppressive en supprimant ou en diminuant fortement l'activité des lymphocytes T effecteurs et sont donc en très grande partie responsables des phénomènes de tolérance immunitaire.

Deux catégories principales de lymphocytes T régulateurs ont été identifiées (***fig. 1***) :
– des lymphocytes T régulateurs "centraux", "naturels" ou "naïfs" (cTreg ou nTreg) d'origine thymique et qui sont doués d'activité suppressive/régulatrice dès leur différenciation intrathymique (à partir de la même lignée ontogénique que les lymphocytes CD4+ naïfs) où ils jouent d'ailleurs un rôle majeur dans la sélection négative des cellules effectrices auto-réactives ;
– des cellules "induites" ou "périphériques" (iTreg ou pTreg) qui se différencient secondairement à partir de lymphocytes T effecteurs matures sous l'influence de facteurs inducteurs d'activité régulatrice tels le TGFβ et l'IL35, surtout dans les zones barrières où le système immunitaire est en contact étroit avec une flore commensale peu dangereuse (par exemple dans les plaques de Peyer intestinales).

Ces deux catégories n'ont pas le même répertoire de récepteur à l'antigène (TCR) et jouent donc des rôles complémentaires, non redondants : le TCR des nTreg a une forte avidité pour le complexe CMH-peptide du soi (inhibition des cellules T auto-réactives), tandis que les iTreg reconnaissent plutôt des complexes CMH-peptides exogènes (réduction des réactions immunitaires indues, par exemple contre des bactéries commensales).

Une troisième catégorie existe, apparemment plus mineure, les Treg de type Tr-1, également issus de la différenciation

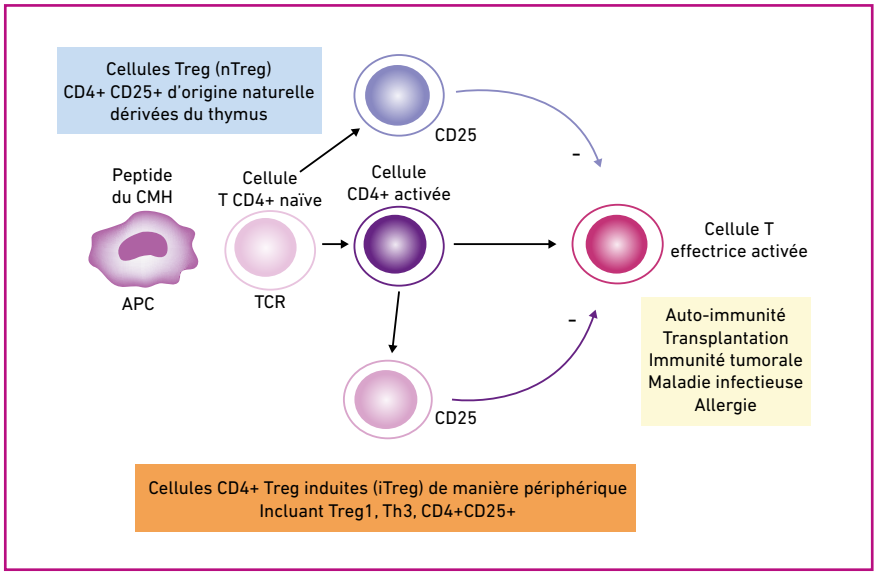


Fig. 1 : Schéma général de l'ontogénie des lymphocytes T régulateurs (d'après *Trends in Immunology*).

des lymphocytes T CD4 naïfs et qui produisent essentiellement de l'IL10, cytokine immunosuppressive majeure. Enfin, un sous-ensemble particulier de Treg périphériques est constitué de cellules T régulatrices ayant le même profil cytokinique que les TH17 avec sécrétion d'IL17.

L'identification des lymphocytes T régulateurs n'est pas forcément simple et le profil le mieux établi concerne surtout les Treg naturels thymiques CD4 + Foxp3 + CD25 (élevé) qui sont les plus représentés dans le sang périphérique, tandis que les Treg périphériques sont plus abondants dans les tissus. Par ailleurs, l'expression de Foxp3 est plus instable et moins fiable pour les Treg périphériques, absente sur les Treg Tr-1, et il faut noter que Foxp3 est également exprimé par les cellules T conventionnelles récemment activées et n'identifie donc pas spécifiquement les Treg humains. Enfin, les Treg périphériques expriment souvent des marqueurs d'adressage tissulaire tels CCR4 ou CLA pour la peau, qui les localisent sur des organes qui nécessitent ou ont nécessité leur intervention, à titre de "mémoire" de l'activité régulatrice/suppressive.

L'expression de CD25 (chaîne alpha du récepteur à haute affinité pour l'IL2) qui caractérise les Treg est témoin de leur forte avidité pour l'IL2 qu'elles ne produisent pas mais qui les active de façon importante, même quand cette cytokine est à faible concentration.

Comment fonctionnent-ils ?

Les mécanismes moléculaires par lesquels les cellules T régulatrices exercent leur activité de suppression/régulation n'ont pas encore été définitivement caractérisés et il n'est pas certain que leur action exige systématiquement un contact de cellule à cellule avec la cellule à supprimer/réguler. Un certain nombre de mécanismes ont ainsi été proposés :

– production directe ou indirecte de cytokines inhibitrices (TGFβ, IL35, IL10) ;
– interactions directes par contact avec les cellules effectrices avec induction d'apoptose par le granzyme B, activation des ectoenzymes CD39 et CD73 à la surface des lymphocytes effecteurs et production d'adénosine immunosuppressive ou encore expression à la surface des Treg de molécules immunosuppressives (CTLA-4 inhibant la costimulation des cellules effectrices par CD28, galectin-1, etc) ;
– interaction directe avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes *via* LAG3, CTLA-4 (inhibant les signaux d'activation médiés par CD80 ou CD86) et TIGIT, induction de la 2,3-dioxygénase indoléamine immunosuppressive ;
– boucle de rétroaction dépendante de l'IL2 avec un effet de compétition sur les cellules effectrices en raison de l'avidité des Treg pour l'IL2.

À l'inverse, les Treg doivent recevoir des messages inhibiteurs, notamment des cellules présentatrices d'antigènes et des cellules T effectrices afin de permettre une réponse immunitaire efficace avant, au contraire, d'être activés quand cette réponse a atteint son but, et ce pour empêcher sa chronicisation qui pourrait devenir délétère et évoluer vers une maladie inflammatoire chronique. Ce système de bascule encore mal connu et probablement très complexe est actuellement l'objet d'importantes recherches en raison des possibilités thérapeutiques qui pourraient en découler.

Quels rôles peuvent-ils jouer en dermatologie ?

Ce domaine est en plein développement, comme dans beaucoup d'autres secteurs notamment en rhumatologie, oncologie, allergologie et médecine interne, grâce à la compréhension de leur intervention dans certaines affections chroniques et leur manipulation potentielle à des fins thérapeutiques.

Un exemple intéressant, qui illustre bien à quel point cet élément régulateur joue un rôle majeur en physiologie, est le syndrome IPEX (*Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked*) lié à des mutations inactivatrices de Foxp3 et entraînant un trouble auto-immun sévère et rapidement mortel avec la triade diarrhée aqueuse, dermatite eczématiforme (probablement liée en partie aux carences par malabsorption) et endocrinopathie ± cytopénies auto-immunes et néphropathie tubulaire.

En dehors de cette situation exceptionnelle, l'implication d'un défaut ou d'une hyperactivité des Treg apparaît aussi très importante dans beaucoup de maladies inflammatoires, auto-immunes, allergiques, dans certaines infections virales chroniques (hépatite C, VIH) et dans le rejet (ou non) des tumeurs et des allogreffes, et leur manipulation ouvre des perspectives majeures dans toutes ces circonstances.

Ces différents groupes d'affections sont bien sûr très représentés en dermatologie et, en particulier, les Treg proches des Th17 pourraient participer à la physiopathologie du psoriasis et de l'hidradénite suppurée. Dans un autre domaine, l'activation indue des Treg pourrait expliquer en partie l'échec primaire ou secondaire des immunothérapies et notamment des anti-PD1 très utilisés en oncodermatologie. La pelade et le vitiligo pourraient également impliquer, au moins en partie, une réduction anormale de l'efficacité des Treg tissulaires, laissant se développer une auto-immunité locale envahissant des zones en principe "sanctuaires" ; dans cette perspective, une approche originale utilisant l'effet différentiel de petites doses d'IL2 sur les Treg et les cellules T effectrices (activation des premières sans activation supplémentaire des secondes) a été évaluée dans la pelade avec des résultats intéressants sur de petites séries. La manipulation des Treg pourrait également être utilisée dans des situations d'hypersensibilité à manifestation cutanée en induisant une tolérance spécifique et durable.

Confrontation anatomoclinique

Maladies bulleuses

➜ **M.-D. VIGNON-PENNAMEN**
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les maladies bulleuses se caractérisent toutes par la présence de bulles. Elles siègent à différents niveaux de l'épiderme et résultent d'un déficit congénital ou acquis de l'adhésion des kératinocytes. La biopsie doit porter sur une bulle récente. Dans bon nombre de cas, un prélèvement pour immunofluorescence directe (IFD) est nécessaire, réalisé en peau saine péri-bulleuse ou en peau inflammatoire mais non décollée.

Trois signes histologiques principaux sont analysés : le niveau du clivage, le mécanisme responsable du clivage (acantholyse, nécrose…) et la réponse inflammatoire dermique ainsi que le type de cellules impliquées, en particulier dans les bulles sous-épidermiques.

Épidermolyses bulleuses héréditaires

Ce sont des génodermatoses rares caractérisées par une fragilité cutanée aboutissant à des bulles et des érosions. Leur diagnostic repose sur la clinique, l'évolution, l'immunohistochimie spécialisée et le séquençage de l'ADN. La biopsie n'apporte que des informations fragmentaires.

>>> Épidermolyses bulleuses simples

Ce sont les plus fréquentes en rapport avec des mutations de kératine des kératinocytes basaux. Le clivage, non inflammatoire, se situe au sein des kératinocytes basaux.

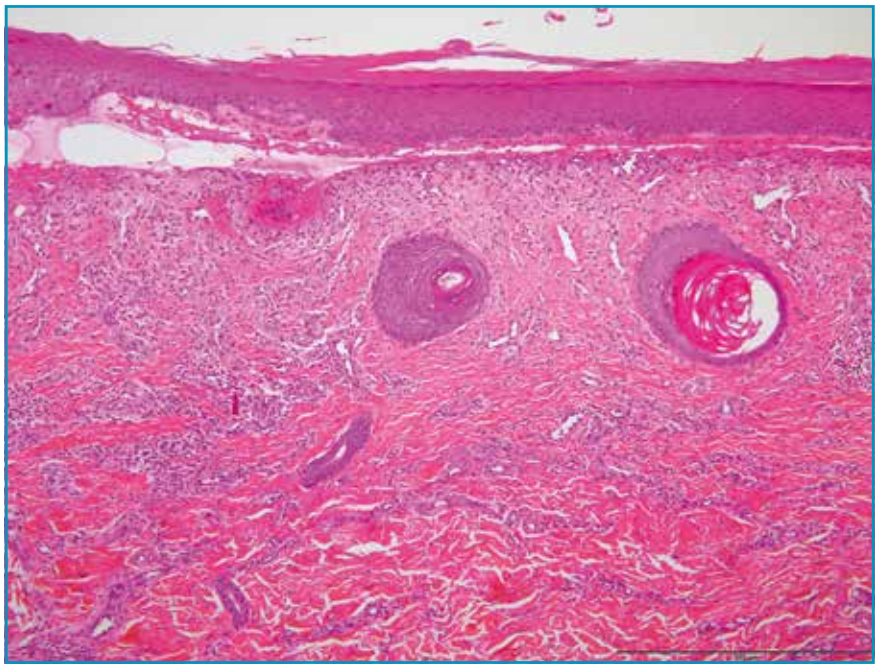


Fig. 1 : Clivage fibrineux sous-épidermique et grains de milium au cours d'une EB dystrophique prurigineuse.

>>> Épidermolyses bulleuses jonctionnelles

Elles sont les plus rares, les plus graves, souvent létales. Le décollement est basal et se fait au sein de la *lamina lucida*.

>>> Épidermolyses bulleuses dystrophiques

Elles sont responsables de décollements bulleux avec évolution cicatricielle et formation de grains de milium. Au sein de ce groupe, on peut individualiser l'épidermolyse bulleuse (EB) dystrophique prurigineuse dont le diagnostic est souvent porté à l'âge adulte car les bulles sont discrètes, éphémères, expliquant un retard diagnostique de nombreuses années. La maladie intensément prurigineuse siège volontiers à la face antérieure des jambes, aux avant-bras et est souvent confondue avec un lichen hypertrophique ou un prurigo nodulaire. La biopsie montre un petit clivage sous-épidermique, une fibrose dermique cicatricielle et des grains de milium (***fig. 1***).

Pemphigus

Ce sont des maladies bulleuses auto-immunes résultant d'une perte de cohésion interkératinocytaire dont la traduction clinique est la bulle flasque, fragile avec signe de Nikolsky et l'image histologique celle d'une bulle acantholytique. Dans toutes les formes de pemphigus, l'IFD montre des dépôts d'auto-anticorps interkératinocytaires (IgG ± C3). Ce sont les tests ELISA et l'immunoblot qui permettent de préciser les antigènes cibles, variables selon le type de pemphigus.

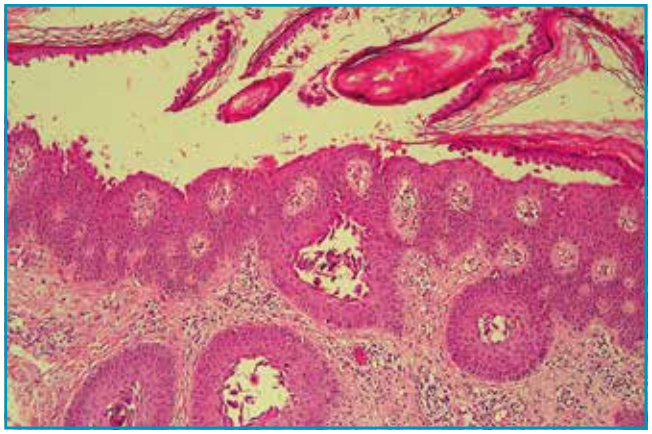


Fig. 2 : Décollement acantholytique superficiellement situé dans le corps muqueux au cours d'un pemphigus superficiel.

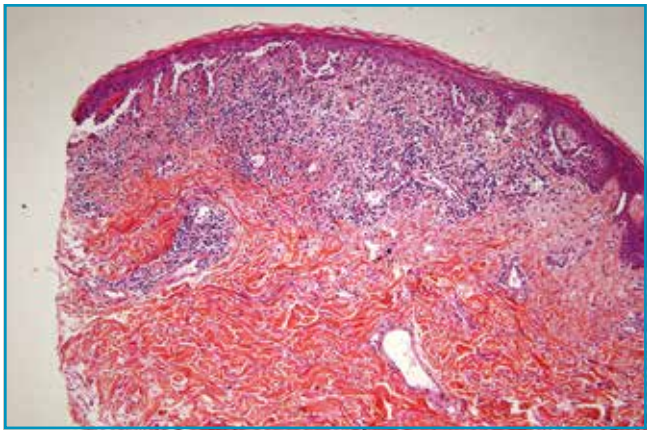


Fig. 3 : Décollement suprabasal dont le plancher est fait de kératinocytes qui tendent à se détacher dans la cavité bulleuse au cours d'un pemphigus vulgaire.

>>> Pemphigus superficiels

Qu'ils soient érythémateux, séborrhéiques ou foliacés, ils se caractérisent par un clivage haut situé dans la couche granuleuse ou sous la couche cornée. La bulle contient quelques éléments inflammatoires et des cellules acantholytiques (***fig. 2***).

>>> Pemphigus profonds (vulgaires et végétants)

Le clivage est suprabasal, secondaire à une acantholyse. Il peut s'étendre aux gaines pilaires. Le plancher de la bulle est fait d'une rangée de kératinocytes basaux réalisant l'image dite de "pierre tombale" (***fig. 3***). Dans la forme végétante, on trouve le même clivage suprabasal associé à une hyperplasie épidermique et des collections intra-épidermiques de polynucléaires neutrophiles et/ou éosinophiles.

>>> Pemphigus paranéoplasiques

Les lésions cliniques sont polymorphes, associant des plaques lichénoïdes, des décollements cutanés et des lésions muqueuses érosives sévères. Sous le microscope, les lésions sont fréquemment lichénoïdes et l'on ne trouve que dans la moitié des cas une acantholyse suprabasale. Le diagnostic est clinique et surtout immunologique (IFD, immunoblot).

Dermatoses bulleuses auto-immunes sous-épidermiques

Elles se caractérisent par la présence d'auto-anticorps qui se fixent sur des protéines de structure de la membrane basale déterminant la cohésion dermo-épidermique. Leur diagnostic est confirmé par l'IFD qui montre des dépôts linéaires jonctionnels d'IgG, A, C3 ainsi que par l'immunoblot précisant la nature des antigènes cibles.

>>> Pemphigoïde bulleuse

La pemphigoïde bulleuse est relativement fréquente, se traduisant par un prurit chronique, des plaques eczématiformes ou urticariennes sur lesquelles apparaissent plus tardivement des bulles solides, tendues, pouvant être de grande taille. Sous le microscope, la bulle est sous-épidermique. Le toit de cette bulle est intact, non nécrotique (si la bulle est récente). Au sein de la cavité bulleuse et dans le plancher dermique, on trouve un infiltrat inflammatoire majoritairement fait de polynucléaires éosinophiles (***fig. 4***). Dans les formes précoces, on peut voir un alignement de polynucléaires éosinophiles le long de la basale épidermique et plus rarement une spongiose à éosinophiles.

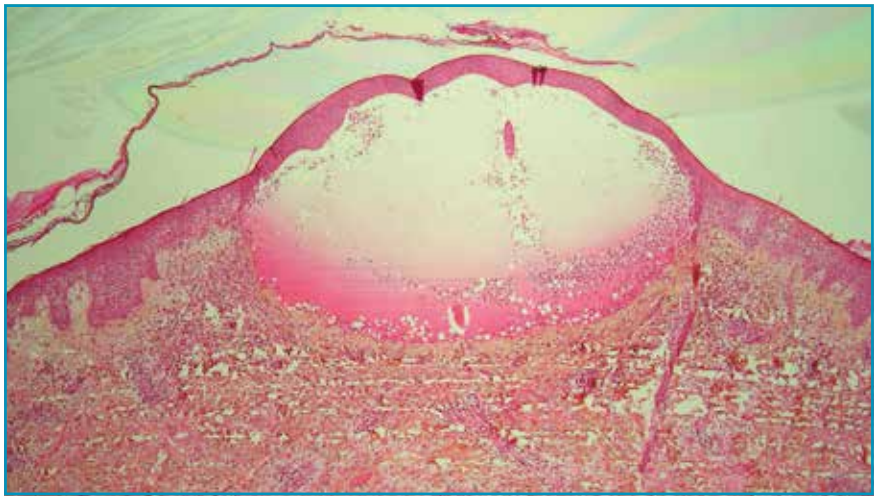


Fig. 4 : Aspect caractéristique de pemphigoïde bulleuse avec bulle sous-épidermique et inflammation dermique riche en éosinophiles.

Confrontation anatomoclinique

>>> Pemphigoïde cicatricielle

Son diagnostic est clinique et surtout immunologique. Elle n'est guère différenciable de la pemphigoïde bulleuse sur la biopsie et l'IFD.

>>> Pemphigoïde de la grossesse

Cette forme gravidique de pemphigoïde ne se différencie pas de la pemphigoïde bulleuse.

>>> Pemphigoïde P200 kd

On peut parfois proposer ce diagnostic lorsque la bulle sous-épidermique s'accompagne d'un infiltrat dermique constitué de neutrophiles (formant parfois des microabcès au sommet des papilles à la manière d'une dermatite herpétiforme) ou d'un mélange de neutrophiles et d'éosinophiles avec une IFD montrant des dépôts linéaires d'IgG et C3. Les anticorps sont dirigés contre un antigène cible situé dans la partie profonde de la *lamina lucida*.

>>> Dermatose à IgA linéaire

Survenant chez l'enfant ou chez l'adulte, elle peut être évoquée cliniquement lorsque les bulles de taille variable se groupent en rosettes. Comme dans la pemphigoïde bulleuse, la bulle est sous-épidermique mais l'infiltrat est plutôt fait de neutrophiles pouvant être mêlés à des éosinophiles (***fig. 5***).

>>> Épidermolyse bulleuse acquise, lupus érythémateux bulleux

Ces dermatoses bulleuses se caractérisent par la production d'auto-anticorps anti-collagène VII. L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) peut se présenter comme une bulle sous-épidermique peu ou pas inflammatoire. Dans le lupus érythémateux bulleux, l'histologie se rapproche de celle de la dermatite herpétiforme (DH) avec clivage sous-épidermique et microabcès papillaires à neutrophiles. Classiquement, on ne voit pas de dermite vacuolaire de l'interface dermoépidermique. À la différence de la DH, l'infiltrat neutrophilique s'étend à distance de la basale épidermique pour entourer les capillaires dermiques superficiels (***fig. 6***).

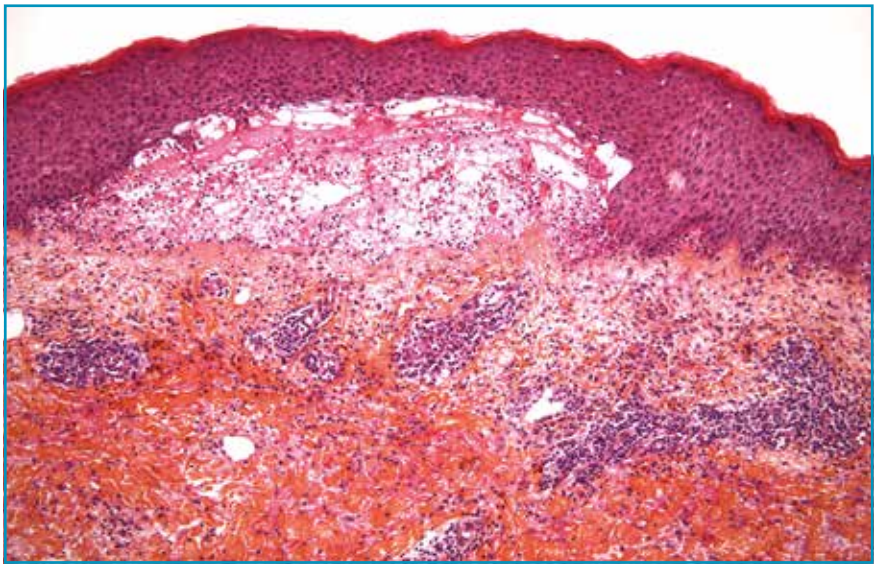


Fig. 5 : Bulle sous-épidermique dont le plancher dermique est fait de neutrophiles et plus rares éosinophiles lors d'une dermatose à IgA linéaire. À noter, en périphérie de la bulle, un groupement de neutrophiles le long de la basale.

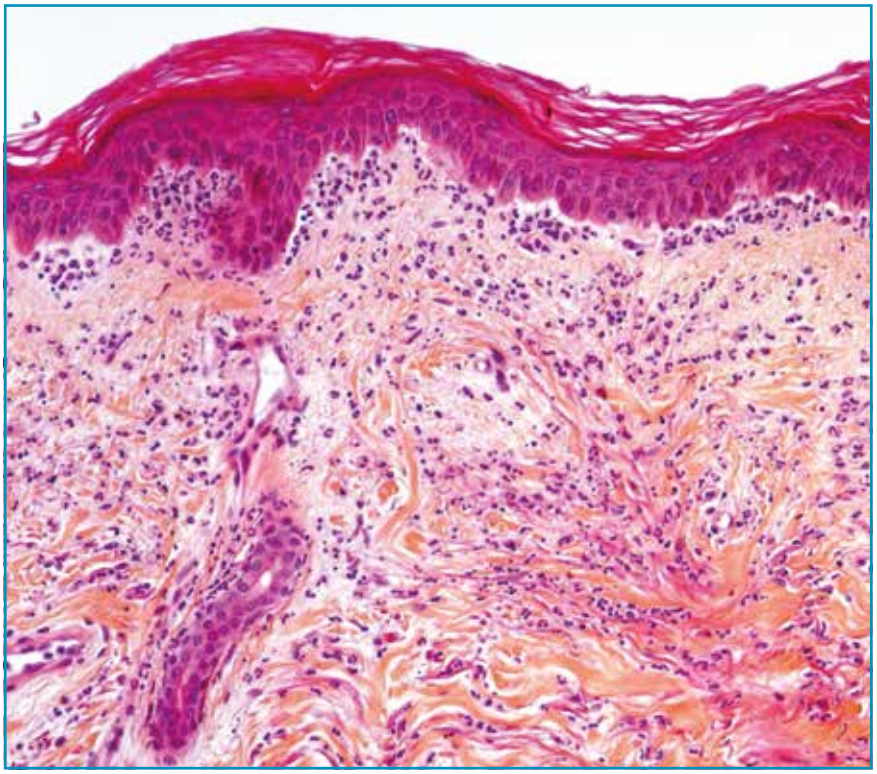


Fig. 6 : Alignement de neutrophiles le long de la basale épidermique et dispersion des neutrophiles dans le derme sous-jacent lors d'un lupus bulleux.

Dermatite herpétiforme

Il s'agit d'une dermatose rare, parfois associée à la maladie cœliaque dont les lésions cutanées sont prurigineuses accompagnées d'éléments papulo-vésiculeux symétriques touchant la face d'extension des membres et les fesses. Les vraies bulles sont rares et le diagnostic peut être confondu avec un prurigo. L'image histologique est habituellement celle de microabcès papillaires à neutrophiles avec petit clivage sous-épidermique (***fig. 7***). Parallèlement à la présentation clinique, un décollement bulleux marqué sous-épidermique avec neutrophiles dans la cavité bulleuse est plus rare. Le diagnostic est confirmé par l'IFD qui montre des dépôts granuleux d'IgA et de C3 au sommet des papilles dermiques.

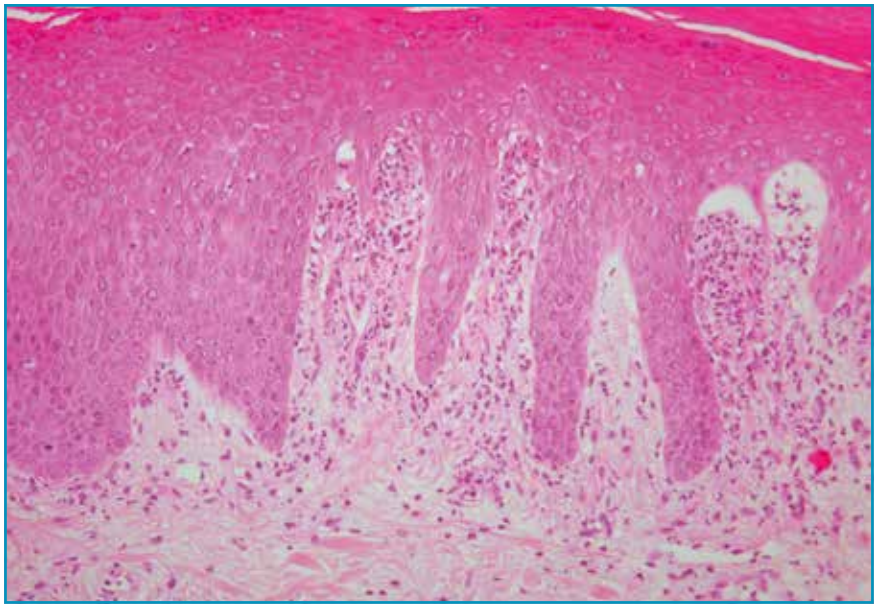


Fig. 7 : Microabcès papillaires à neutrophiles caractéristiques de la DH.

Dermatoses bulleuses d'hypersensibilité ou d'origine toxique

On parle ici de l'érythème polymorphe (EP) et du syndrome de Lyell. Dans l'EP, les lésions classiques sont celles de plaques érythémateuses en cocarde avec centre papuleux ou vésiculo-bulleux associées à des érosions muqueuses. Histologiquement, la bulle résulte de phénomènes de nécrose intéressant les kératinocytes de la basale ou des couches moyennes du corps muqueux déterminant des décollements sous- et intra-épidermiques (***fig. 8***). En périphérie de la bulle, le derme superficiel est œdémateux, siège d'un infiltrat lymphocytaire lichénoïde avec nécrose et vacuolisation basales.

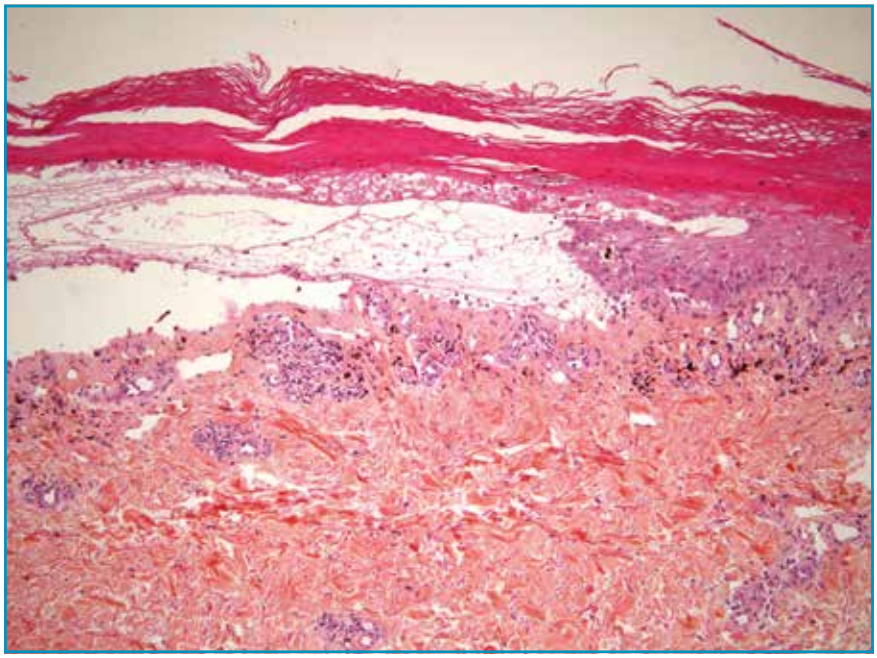


Fig. 8 : Décollement bulleux par nécroses kératinocytaires lors d'un érythème polymorphe.

Dans le syndrome de Lyell ou le syndrome de Stevens-Johnson dont le diagnostic est habituellement clinique, une biopsie peut être faite dans les cas de doute avec une épidermolyse staphylococcique aiguë (*Staphylococcal scalded skin syndrome* [SSSS]). Dans le Lyell, les nécroses kératinocytaires sont étagées et confluentes, responsables d'un décollement complet de l'épiderme. L'infiltrat dermique lymphocytaire est modéré. Au cours du SSSS, le décollement est bien plus superficiel, sous-corné, avec d'exceptionnelles cellules nécrotiques ou acantholytiques et peu ou pas d'inflammation.

Dermatoses bulleuses et agents physiques

>>> Bulles caustiques

Les brûlures, les applications de caustiques divers peuvent déterminer des

Confrontation anatomoclinique

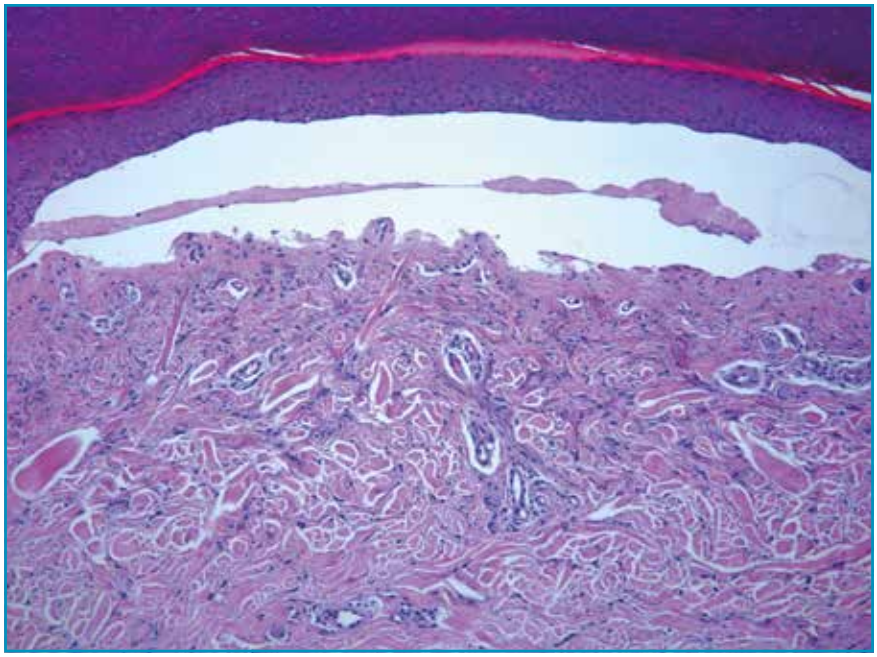


Fig. 9 : Bulle sous-épidermique non inflammatoire avec respect du feston papillaire lors d'une PCT.

bulles par nécrose qui peuvent aller jusqu'au décollement complet de l'épiderme. Elles ne s'accompagnent pas d'inflammation dermique significative.

>>> Bulles mécaniques

Un clivage sous-épidermique peut s'observer en regard des fibroses cicatricielles. Il apparaît secondaire à une fragilisation de la jonction dermo-épidermique.

>>> Porphyrie cutanée tardive

On constate dans cette maladie des bulles dans les zones photo-exposées (dos des mains, visage) s'associant à une hyperpigmentation et une hypertrichose du visage. La biopsie d'une bulle met en évidence un décollement sous-épidermique pas ou peu inflammatoire. Dans les bulles récentes, l'épiderme est intact, plus ou moins nécrotique lorsque la bulle est plus ancienne. L'aspect évocateur de la porphyrie cutanée tardive (PCT) est le respect du dessin papillaire qui reste parfaitement festonné (***fig. 9***). Sur la coloration par le PAS, on peut voir un épaississement des membranes basales des capillaires dermiques superficiels et, en corrélation avec cette image, des dépôts fluorescents épais et homogènes des parois vasculaires en IFD.

>>> Phytophotodermatose

Les psoralènes contenus dans les plantes sont responsables de cette dermatose photo-induite donnant parfois des décollements bulleux impressionnants. La biopsie, rarement faite, montrerait une bulle par nécrose.

Dermatoses bulleuses diverses

>>> Bullose des diabétiques

Si cette dermatose existe, elle semble très rare, occasionnant des bulles tendues de taille variable situées sur les membres inférieurs chez des patients ayant un diabète ancien. Les bulles sont décrites histologiquement comme intra- ou sous-épidermiques, non inflammatoires, non nécrotiques, non acantholytiques avec IFD négative.

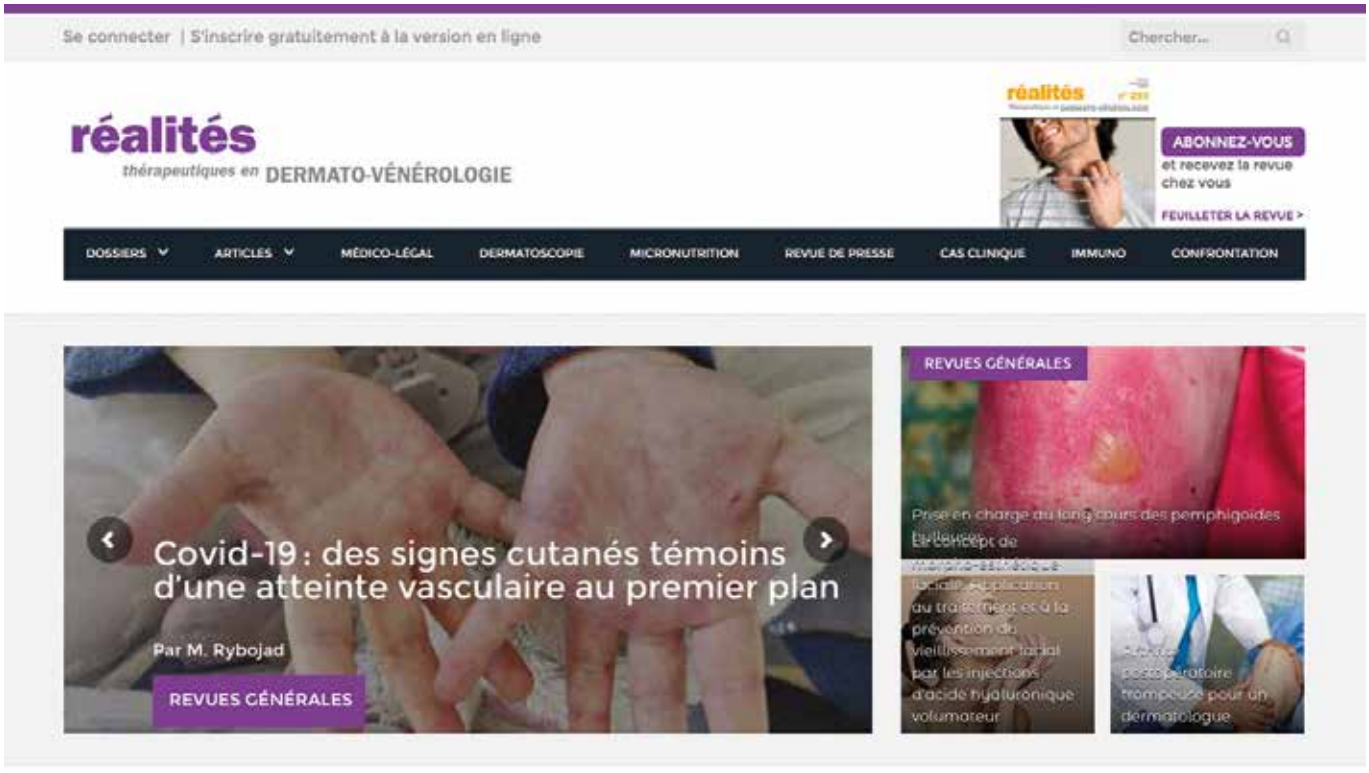
>>> Bulles et surdosage médicamenteux

Des bulles, des érosions ou des plaques érythémateuses peuvent survenir lors d'intoxications diverses telles que le coma au dioxyde de carbone, lors de surdosage en morphine, héroïne, barbituriques. Les bulles sont le plus souvent sous-épidermiques avec nécroses kératinocytaires qui s'étendent à l'acrosyringium et à la gaine folliculaire. Les cellules sécrétoires des glandes sudorales présentent aussi des phénomènes de nécrose. Les lésions n'induisent qu'une minime réaction inflammatoire dermique.

L'apport de la biopsie dans le diagnostic des maladies bulleuses est déterminant. Elle permet une classification assez précise qui ne peut se passer du contexte clinique et des analyses immunologiques dans les bulloses auto-immunes, moléculaires dans les épidermolyses bulleuses.

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

www.realites-dermatologiques.com



23 OCTOBRE 2020 0

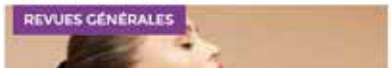
Arthrite postopératoire trompeuse pour un dermatologue

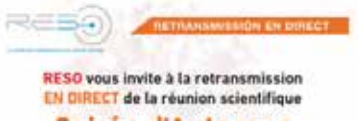
Le patient âgé de 53ans est opéré d'un hallux rigidus du pied gauche : arthrodèse de la métacarpo-phalangienne (MP) et ostéotomie de Weil du second rayon. Il consulte le dermatologue 3mois après l'intervention pour un problème de cicatrisation au niveau de son gros orteil gauche opéré. Le dermatologue note dans son observation : "plaie propre, profonde, pas de nécrose." Le patient est sous amoxicilline + acide clavulanique prescrits par son chirurgien orthopédiste. Le dermatologue prescrit des pansements cicatrisants. Il revoit le patient 15jours après et note : "œdème du pied gauche, plaie propre moins profonde, apyrétique (toujours sous amoxicilline + acide clavulanique)." Il intensifie les soins locaux avec des bains de pied (Bétadine®) et les soins infirmiers quotidiens.

21 OCTOBRE 2020 0

L'immunité de type 2 dans la dermatite atopique

L'immunité de type 2 est une boucle inflammatoire qui implique de nombreux acteurs cellulaires et des médiateurs solubles (cytokines de type 2 : IL4, IL5, IL9, IL13 et IL31). Dans la dermatite atopique, les signaux de type 2 impliqués sont des alarmines (TSLP, IL25, IL33), produites par les kératinocytes. On retrouve une activation des lymphocytes T Th2 par les cellules dendritiques qui rencontrent et présentent les allergènes de l'environnement et une cascade d'événements inflammatoires impliquant les mastocytes, les polynucléaires basophiles, les polynucléaires éosinophiles et les lymphocytes B qui produisent des IgE.





+ riche + interactif + proche de vous

TRAITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE DU VISAGE ET/OU DU TRONC EN PRÉSENCE DE NOMBREUX COMÉDONS, PAPULES ET PUSTULES CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE 12 ANS ET PLUS

CS TERRES DU SUD - 20/01/63631908/PM/003 - AKL003F

DANS L'ACNÉ IL N'Y A PAS QUE LE VISAGE

52% DES PATIENTS AVEC DE L'ACNÉ SUR LE VISAGE ONT DE L'ACNÉ SUR LE TRONC. 78% D'ENTRE EUX VEULENT AUSSI LA TRAITER [1]

- Double action : anti-inflammatoire et anti-rétentionnelle [2]

NOUVEAU TRAITEMENT

Liste I • Non remb.Sec.Soc. • Non agréé coll.

Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : l'utilisation du peroxyde de benzoyle ou d'un rétinoïde local est recommandée pour les acnés très légères (grade 1), la combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyenne (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os [3]

Pour une information complète, consultez le RCP du produit sur la base de données publique du médicament http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

1. Del Rosso JQ, et al. J Drugs Dermatol 2007;6:597–600 - **2.** Résumé des Caractéristiques du Produit Aklief 0,005%
3. Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "traitement par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

GALDERMA

CHANGER LEUR HISTOIRE

AKLIEF® (trifarotene) 0,005%, Crème