

Fiche de dermoscopie n° 19

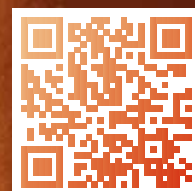
La maladie de Behçet

Dermatite atopique et œil

Actualités dans les dermatoses tropicales

La maladie de Still de l'adulte

Patients "corticophobes" : quelles réponses rationnelles peuvent donner les dermatologues ?



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⁾

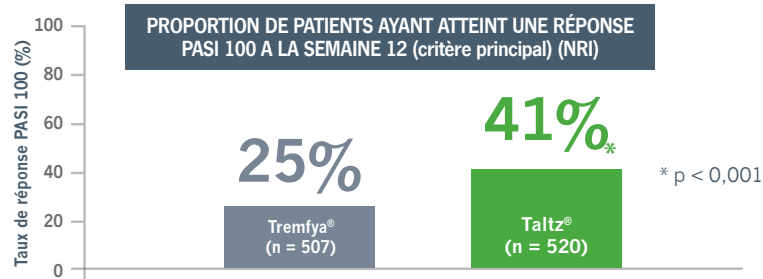
Place dans la stratégie thérapeutique :

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⁾

NOUVELLE PUBLICATION : ÉTUDE IXORA-R

ÉTUDE COMPARATIVE D'IXEKIZUMAB VERSUS GUSELKUMAB CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN PSORIASIS EN PLAQUES MODÉRÉ À SÉVÈRE : ÉTUDE RANDOMISÉE, EN DOUBLE-AVEUGLE, ÉVALUANT L'EFFICACITÉ, LA TOLÉRANCE ET LA RAPIDITÉ D'ACTION À LA SEMAINE 12.

Supériorité démontrée de Taltz® vs Tremfya® sur le PASI 100 à la semaine 12 (critère principal) (NRI)



MÉTHODOLOGIE⁽³⁾

IXORA-R est une étude de phase IV, Head-to-Head, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, d'une durée de 24 semaines comparant l'efficacité, la tolérance et la rapidité d'action entre un anti-IL-17A (Taltz®, ixekizumab) et un anti-IL-23/p19 (Tremfya®, guselkumab) chez des 1027 patients atteints d'un psoriasis en plaques modéré à sévère ayant eu un échec, une contre-indication ou une intolérance à au moins un traitement systémique (incluant ciclosporine, méthotrexate ou photothérapie) apparu depuis au moins 6 mois avec un pourcentage de la surface corporelle atteinte $\geq 10\%$, un score sPGA ≥ 3 , un PASI ≥ 12 et candidats à la photothérapie et/ou à un traitement systémique. Les résultats du critère principal présentés sont à 12 semaines.

TOLÉRANCE À LA SEMAINE 24⁽⁴⁾

Effets indésirables (EI), n (%)	Tremfya® (n = 506)	Taltz® (n = 519)	Effets indésirables (EI), n (%)	Tremfya® (n = 506)	Taltz® (n = 519)
EI			EI d'intérêt particulier (suite)		
• Légers	286 (57)	323 (62)	– Opportunistes	1 (0,2)	5 (1)
• Modérés	166 (33)	181 (35)	> Candidoses mucocutanées	0	3 (0,6)
• Sévères ^a	99 (20)	124 (24)	> Herpès zoster	1 (0,2)	2 (0,4)
	21 (4)	18 (3)	> Tuberculose réactivée	0	0
El ayant entraîné un arrêt de traitement	8 (2)	15 (3)	• Dépression	7 (1)	5 (1)
El graves	16 (3)	18 (3)	• Cancers	3 (0,6)	4 (0,8)
Décès	0	0	• Réactions allergiques	13 (3)	19 (4)
EI fréquents ($\geq 3\%$)			– Anaphylaxie potentielle ^c	1 (0,2)	0
• Infection des voies respiratoires supérieures	41 (8)	40 (8)	• Réactions au site d'injection ^d	19 (4)	67 (13)
• Rhinopharyngites	27 (5)	34 (7)	– Sévères ^e	0	0
• Réactions au site d'injection ^b	6 (1)	49 (9)	• MACE ^e	2 (0,4)	4 (0,8)
• Céphalées	15 (3)	22 (4)	• Événements cérébrocardiovasculaires ^e	4 (0,8)	7 (1)
• Diarrhées	17 (3)	16 (3)	• Maladie inflammatoire chronique de l'intestin ^e	0	1 (0,2)
EI d'intérêt particulier			– Maladie de Crohn ^e	0	1 (0,2)
• Neutropénies	2 (0,4)	2 (0,4)	– Rectocolite hémorragique ^f	0	0
• Infections	143 (28)	162 (31)	• Événements hépatiques ^g	8 (2)	7 (1)
– Sévères	2 (0,4)	2 (0,4)			

a. Les patients présentant plusieurs occurrences d'un même événement sont comptés dans la catégorie de sévérité la plus élevée. b. Les chiffres indiqués ici incluent seulement les EI avec le terme MedDRA de faible niveau « réactions au site d'injection ». c. L'anaphylaxie potentielle était liée à l'utilisation de l'amoxicilline. d. Les chiffres indiqués ici concernent le terme MedDRA de haut niveau « réactions au site d'injection », qui comprend plusieurs termes MedDRA de niveau inférieur, notamment, mais pas exclusivement, la réaction au site d'injection, la douleur au site d'injection, l'érythème au site d'injection, le gonflement au site d'injection, le prurit au site d'injection, l'inconfort au site d'injection, l'œdème au site d'injection et la chaleur au site d'injection. e. Adjudiqué positivement par un comité indépendant. f. Un cas de rectocolite hémorragique a été signalé pendant la période de suivi d'un patient qui avait reçu de l'ixekizumab. g. Patients présentant au moins un événement indésirable hépatique lié au traitement.

PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ®⁽¹⁾

Les effets indésirables (EI) rapportés de manière très fréquente ($\geq 1/10$) ont été des réactions au site d'injection (15,5 %) et des infections des voies respiratoires supérieures (16,4 %) (le plus souvent, rhinopharyngite).

Les effets indésirables rapportés de manière fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ont été les infections fongiques à dermatophytes, l'herpès simplex (mucocutané), les douleurs oro-pharyngées, et les nausées.

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consulter 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).

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

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

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne, en rhumatologie ou en pédiatrie. Dans le traitement du psoriasis en plaques chez l'adulte, Taltz® est remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la FIT) et agréé aux collectivités.

MACE : Major Adverse Cardiac Events ; **MedDRA :** Medical Dictionary for Regulatory Activities ; **NRI :** Non-Responder Imputation ; **PASI :** Psoriasis Area Severity Index ; **sPGA :** static Physician's Global Assessment
1. Résumé des caractéristiques du produit Taltz®. 2. Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016. 3. Blauvelt A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab versus guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety, and speed of response from a randomized, double-blinded trial. 2019. doi: 10.1111/BJD.18851. 4. Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, et al. A Head-to-Head Comparison of Ixekizumab Versus Guselkumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 24-Week Efficacy and Safety Results from a Randomised, Double-Blinded Trial. Br J Dermatol 2020;doi: 10.1111/bjd.19509.

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



Programme scientifique

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers

Judi 14 octobre 2021

Épigénétique et génétique : une nouvelle approche en dermatologie

Sous la présidence du Pr Smaïl Hadj-Rabia

Dermatoses infantiles systémiques

Sous la présidence du Dr Maryam Piram

Vendredi 15 octobre 2021

La main en dermatologie

Sous la présidence des
Prs Camille Francès
et Philippe Berbis



Possibilité d'inscription
et de règlement en ligne sur : www.jird.info



JEUDI 14 OCTOBRE 2021 – MATIN
ÉPIGÉNÉTIQUE ET GÉNÉTIQUE :
UNE NOUVELLE APPROCHE EN DERMATOLOGIE
Concepteur: Pr S. Hadj-Rabia

8 h 50-10 h 00 : Mises au point interactives		
8h50 10h00 DPC 1	→ La génétique sans gène → Cancers et gènes	Smaïl Hadj-Rabia Sarah Guégan
10 h 30-12 h 30 : Questions flash		
10h30 12h30 DPC 1	→ À quoi sert l'analyse moléculaire? → Mosaïcismes : de quoi parle-t-on vraiment ? → Nævus de l'enfant : quelle prise en charge aujourd'hui? → Les maladies inflammatoires, c'est aussi génétique? → <i>Xeroderma pigmentosum</i> (les enfants de la Lune) → La génétique, c'est incurable? → Kératodermie palmoplantaire aquagénique et mucoviscidose	Fanny Morice-Picard Smaïl Hadj-Rabia Olivia Boccara Anne-Claire Bursztejn Fanny Morice-Picard Anne-Claire Bursztejn Smaïl Hadj-Rabia



JEUDI 14 OCTOBRE 2021 – APRÈS-MIDI
DERMATOSES INFANTILES SYSTÉMIQUES
Conceptrice: Dr M. Píram

14 h 00-15 h 30 : Mises au point interactives		
14h00 15h30 DPC 2	→ Maladies auto-inflammatoires : le dermatologue au 1^{er} plan → Lupus de l'enfant : une entité mieux définie	Véronique Hentgen Isabelle Melki
15 h 30-18 h 30 : Questions flash		
15h30 18h30 DPC 2	→ Dermatomyosite juvénile : quel bilan, quel traitement? → Sclérodermie systémique : savoir diagnostiquer précocement → Morphées de l'enfant : algorithme décisionnel → Purpura vasculaire : que faire? → Actualités dans la maladie de Kawasaki → Maladie de Still de l'enfant : une révolution thérapeutique → Que faire devant un érythème noueux? → Acrosyndromes de l'enfant : comment s'en sortir?	Jean-Benoît Monfort Jean-Benoît Monfort Emmanuelle Bourrat Maryam Píram Isabelle Koné-Paut Isabelle Koné-Paut Emmanuelle Bourrat Didier Bessis
18h45 19h30	→ Hors DPC : Cas cliniques interactifs → Une image, un diagnostic	Michel Rybojad

VENDREDI 15 OCTOBRE 2021

LA MAIN EN DERMATOLOGIE

Concepteurs : Prs C. Francès, Ph. Berbis

9 h 05-9 h 15 : Allocution d'ouverture		
Prs C. Francès, Ph. Berbis		
9 h 15-10 h 30 : Mises au point interactives		
9 h 15 – 10 h 30	→ Savez-vous examiner les mains de vos patients? → Savez-vous examiner les ongles de vos patients?	Philippe Berbis Inès Zaraa
11 h 00-12 h 00 : Mises au point interactives		
11 h 00 – 12 h 00	→ La main diabétique → La main des connectivites	Bruno Sassolas François Chasset
12 h 00-12 h 30 : Discussion générale		
14 h 00-18 h 30 : Questions flash		
14 h 00 – 17 h 45	→ Ongles fragiles: un problème dermatologique? → Psoriasis unguéal: quand et comment traiter? → Comment je prends en charge un lichen unguéal? → Indications et détails des explorations vasculaires dans les lésions digitales → Et si ce n'était pas un eczéma digital et/ou palmaire? → ECM: quoi de neuf? → La main "bulleuse" → La main en infectiologie (pathologies d'inoculation) → La main en infectiologie (pathologies systémiques) → La main douloureuse → La dermatoscopie du repli unguéal peut-elle remplacer la capillaroscopie? → Et si le problème était rhumatologique?	Bertrand Richert Bertrand Richert Bertrand Richert Patricia Senet Dominique Tennstedt Dominique Tennstedt Sophie Duvert-Lehembre Pascal Del Giudice Pascal Del Giudice Emilie Brenaut Jean-Benoît Monfort Camille Francès
17 h 45 – 18 h 30	Questions/réponses entre les experts et les participants	
	Tous les participants de la journée seront présents pour répondre à vos questions	

Pour tout renseignement :
www.jird.info

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

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

espaceGraphic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 2^e trimestre 2021

Sommaire

Juin 2021

n° 302

FICHE PRATIQUE

- 7** Fiche de dermoscopie n° 19
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

- 19** La maladie de Behçet
D. Saadoun
- 26** Dermatite atopique et œil
B. Mortemousque
- 31** Actualités
dans les dermatoses tropicales
M. Mokni
- 38** Actualités sur la maladie
de Still de l'adulte
E. Zuelgaray, J.-D. Bouaziz
- 44** Patients "corticophobes" :
quelles réponses rationnelles
peuvent donner les dermatologues ?
M. Bourrel-Bouttaz

IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

- 50** Les cellules présentatrices
d'antigènes (II) : les macrophages
O. Dereure



MICRONUTRITION ET MÉDECINE FONCTIONNELLE

- 53** L'axe intestin-peau
S. Béchaux

ACTUALITÉS

- 57** Influence du genre dans le
retentissement des maladies
inflammatoires chroniques en
rhumatologie et en dermatologie
Compte rendu rédigé par le Dr Émilie
Brenaut

Un bulletin d'abonnement est en page 17.

Image de couverture :
©verona studio@shutterstock.com

Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 19

Cas clinique

Il s'agit d'un homme de 28 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Il n'a jamais vécu outre-mer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle est à 100 % intérieure et ses loisirs ensoleillés sont modérés. Il n'a pas d'antécédent personnel cancérologique mais on retrouve un antécédent de mélanome cutané chez un oncle maternel.

Il a subi, il y a 4 ans et demi, l'exérèse d'une lésion pigmentée scapulaire postérieure gauche. Le motif de l'intervention (sur le compte rendu anapath) était "*nævus atypique du dos, contexte de mélanome familial*". Le patient ne conserve aucun souvenir de l'aspect préopératoire de cette lésion, mais il est certain qu'elle n'occasionnait ni douleur, ni prurit, ni saignement. Ni le patient ni le confrère qui l'a opéré n'ont conservé de photo clinique ou dermoscopique préopératoire de cette lésion. La chirurgie avait été excisionnelle (pas un *shaving*) avec suture de rapprochement simple en deux plans sous anesthésie locale. L'examen histopathologique de l'époque répondait: "*nævus mélanocytaire jonctionnel bénin, pas d'atypie cytologique ou architecturale, l'exérèse est en zone saine.*"

Depuis 2 ans, il a vu progressivement apparaître une pigmentation au centre de la cicatrice qui s'était par ailleurs lentement relâchée au cours des 2 années antérieures pour former initialement une plage atrophique cicatricielle hypochrome. Le patient ne signale aucun signe fonctionnel en lien avec cette repigmentation, il consulte d'ailleurs pour tout autre chose. La zone pigmentée ne présente pas de zone en relief notable, ni à l'inspection, ni à la palpation, la cicatrice demeure clairement visible, distendue et atrophique mais sans autre anomalie



Fig. 1.



Fig. 2.

La photographie clinique est présentée sur la **figure 1**.

Le cliché dermoscopique de la lésion en immersion + polarisation est présenté sur la **figure 2**.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Fiche pratique

Solution

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

Cette pigmentation sur cicatrice est présente depuis environ 2 ans et siège dans une zone cicatricielle où une lésion pigmentée réputée bénigne a été retirée il y a un peu plus de 4 ans. Le compte rendu histologique précise que *“la lésion n’était pas suspecte”* et que *“son exérèse était totale”*. Cette résurgence pigmentaire peut donc correspondre :

- soit à la réapparition d’un mélanome sous-évalué lors du premier examen histologique et réapparu du fait de la nature maligne volontiers récidivante de ce néoplasme lorsque son exérèse n’a pas été suffisamment large et a pu laisser persister quelques mélanocytes malins dans la cicatrice ;
- soit à la réapparition du nævus initial dont l’exérèse a pu, en certaines zones de la marge chirurgicale non intéressées par les coupes histologiques, être focalement incomplète, laissant persister des mélanocytes bénins qui ont alors recolonisé la cicatrice tout en restant bénins ;
- soit à la blessure chirurgicale, sur la marge d’exérèse de la lésion initiale, d’une lésion voisine ou contiguë du nævus retiré alors et dont le traumatisme a conduit à une extension dans la zone

cicatricielle dont on sait qu’elle est le plus souvent bénigne mais d’interprétation histopathologique délicate du fait du classique phénomène de “pseudo-mélanome” d’Ackerman.

L’absence de lésion identifiable sur la marge de la cicatrice est contre la dernière hypothèse mais les deux autres sont parfaitement recevables. On retient donc le diagnostic clinique de résurgence pigmentaire de nature indéterminée. Le caractère histopathologiquement bénin de la lésion initialement retirée, la localisation de la résurgence pigmentaire au centre géométrique de la cicatrice et l’absence d’atteinte de la peau au-delà de la zone de cicatrice proprement dite sont en faveur d’un processus plutôt bénin. En dermoscopie, le caractère centrifuge de la zone pigmentée (avec un centre plus sombre et la présence de lignes transversales à l’axe de la cicatrice) et l’absence totale de pigmentation en zone péri-cicatricielle sont également en faveur de la bénignité.

2. Quelle est votre proposition de prise en charge ?

Ces situations de résurgence pigmentaire sont délicates à gérer et l’attitude classique d’en procéder systématiquement

à l’exérèse reste le plus souvent de mise malgré une meilleure connaissance des critères dermoscopiques de malignité, ici pour la plupart absents, dans cette situation. On procédera systématiquement à une relecture des lames histologiques initiales et, le plus souvent, à une excision de la zone de cicatrice et de la zone pigmentée avec idéalement une lecture comparative des préparations histologiques actuelles et antérieures.

Ici, la chirurgie a été préférée à la surveillance du fait de la présence d’un seul critère dermoscopique de malignité : le caractère plurifocal de la résurgence pigmentaire même si le principal critère était absent (pas d’atteinte significative de la peau saine périphérique non intéressée par le processus cicatriciel).

3. Solution

Dans le cas présent, la relecture des lames histopathologiques initiales confirmera le caractère bénin de la première lésion et l’examen histologique de la pièce opératoire de la résurgence ne retiendra pas de critère de malignité. Le patient sera revu 6 ans plus tard pour une autre raison et aucune nouvelle récurrence ne sera constatée. Il est depuis perdu de vue.

■ Commentaires (fig. 4)

Cette histoire et ce tableau clinique sont assez caractéristiques de la présentation habituelle des résurgences pigmentaires sur cicatrice. Le tissu cicatriciel étant remanié, la présentation clinique est habituellement atypique par son asymétrie, sa relative hétérochromie et l’impression de désordre architectural à l’observation clinique et dermoscopique. Si l’on ne tient pas compte du contexte cicatriciel, il existe un patron multicomposé (réseau + globules + zone sans structure) et asymétrique, trichrome (blanc + gris + brun foncé) avec présence de critères additionnels de malignité (dépigmentation pseudo-cicatricielle de répartition asymétrique + granulation grise).

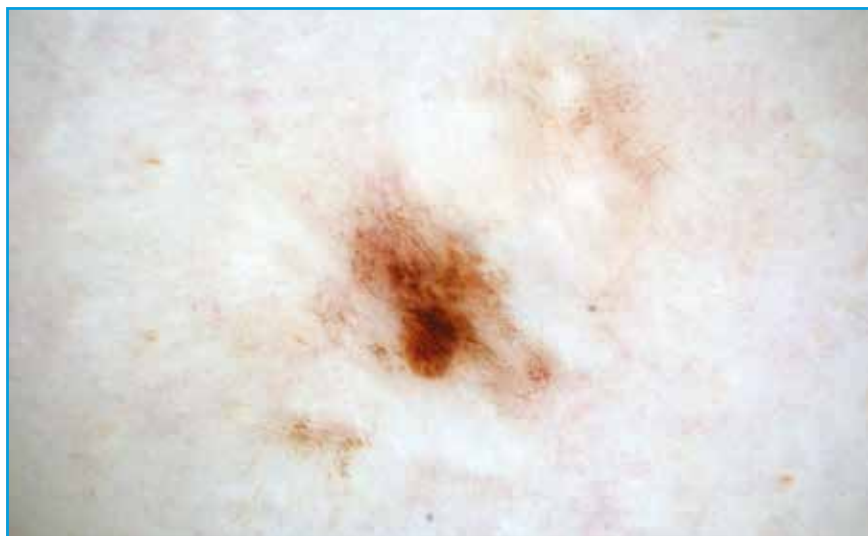


Fig. 3.

5 ans
de recul clinique⁽¹⁾

> 400 000
patients traités
dans le monde⁽²⁾

5 indications⁽³⁾

Agir sur l'inflammation en surface et en profondeur : Cosentyx[®] (3)†
OBJECTIFS CHEZ L'ADULTE (3-5) :



Blanchir
LES LÉSIONS
CUTANÉES



Préserver
LES CAPACITÉS
FONCTIONNELLES



Améliorer
LA QUALITÉ
DE VIE

Vivre sa vie d'enfant, plus sereinement
OBJECTIFS CHEZ L'ENFANT & L'ADOLESCENT^(3,6) :

Blanchir
LES LÉSIONS
CUTANÉES



Améliorer
LA QUALITÉ
DE VIE

Cosentyx[®] est indiqué dans :

- **Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : Cosentyx[®] est à réserver uniquement au traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : - un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie - et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.*
- **Le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent à partir de 6 ans qui nécessitent un traitement systémique.**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : Traitement de deuxième intention dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère de l'enfant à partir de 6 ans et de l'adolescent, 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.* *Indication non remboursable et non agréée aux collectivités à la date de janvier 2021 (demande d'admission à l'étude).*
- **Le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte, seul ou en association avec le Methotrexate (MTX), lorsque la réponse aux traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs) antérieurs a été inadéquate.**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence ne peut préciser la place du Secukinumab par rapport aux anti-TNF dans la prise en charge du rhumatisme psoriasique en première ligne de médicament biologique c'est-à-dire en cas d'échec des traitements de fond classiques non biologiques.*
- **Le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez l'adulte en cas de réponse inadéquate au traitement conventionnel.**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : La Commission de la Transparence considère que la place du Secukinumab dans la prise en charge de la spondylarthrite ankylosante se situe en deuxième intention, après échec des anti-TNF.*
- **Le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux élevé de protéine C-réactive (CRP) et/ou des signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).**⁽³⁾ Place dans la stratégie thérapeutique : La place du Secukinumab dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique active ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^{ème} intention, après échec des anti-TNF. Chez ces patients, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre le Secukinumab et l'Ixekizumab.[§] *Indication non remboursable et non agréée aux collectivités à la date de janvier 2021 (demande d'admission à l'étude).*

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

Liste 1. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie ou en médecine interne. Cosentyx[®] est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx[®] est indiqué. Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaques de l'adulte, rhumatisme psoriasique et spondylarthrite ankylosante. **Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.** Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx[®] qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

*Cosentyx[®] agit sur : les lésions cutanées du psoriasis en plaques et ses localisations spécifiques (atteinte unguéale, atteinte du cuir chevelu, atteinte palmo-plantaire) ; les atteintes articulaires liées au rhumatisme psoriasique actif (incluant les dactylites et les enthésites) et la progression des atteintes structurales associées au rhumatisme psoriasique ; la qualité de vie liée à la santé.⁽³⁾ * Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 5 Octobre 2016. * Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 20 janvier 2021. ** Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 22 Juin 2016. # Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] SA du 22 Juin 2016. § Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] SpAax-nr du 16 Septembre 2020. 1. Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(9):1507-14. 2. Données internes du Laboratoire Novartis. 3. Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx[®]. 4. Amatore F, et al. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464-83. 5. Wendling D, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):275-284. 6. Mahé E, et al. Le psoriasis de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21:778-786.

Fiche pratique

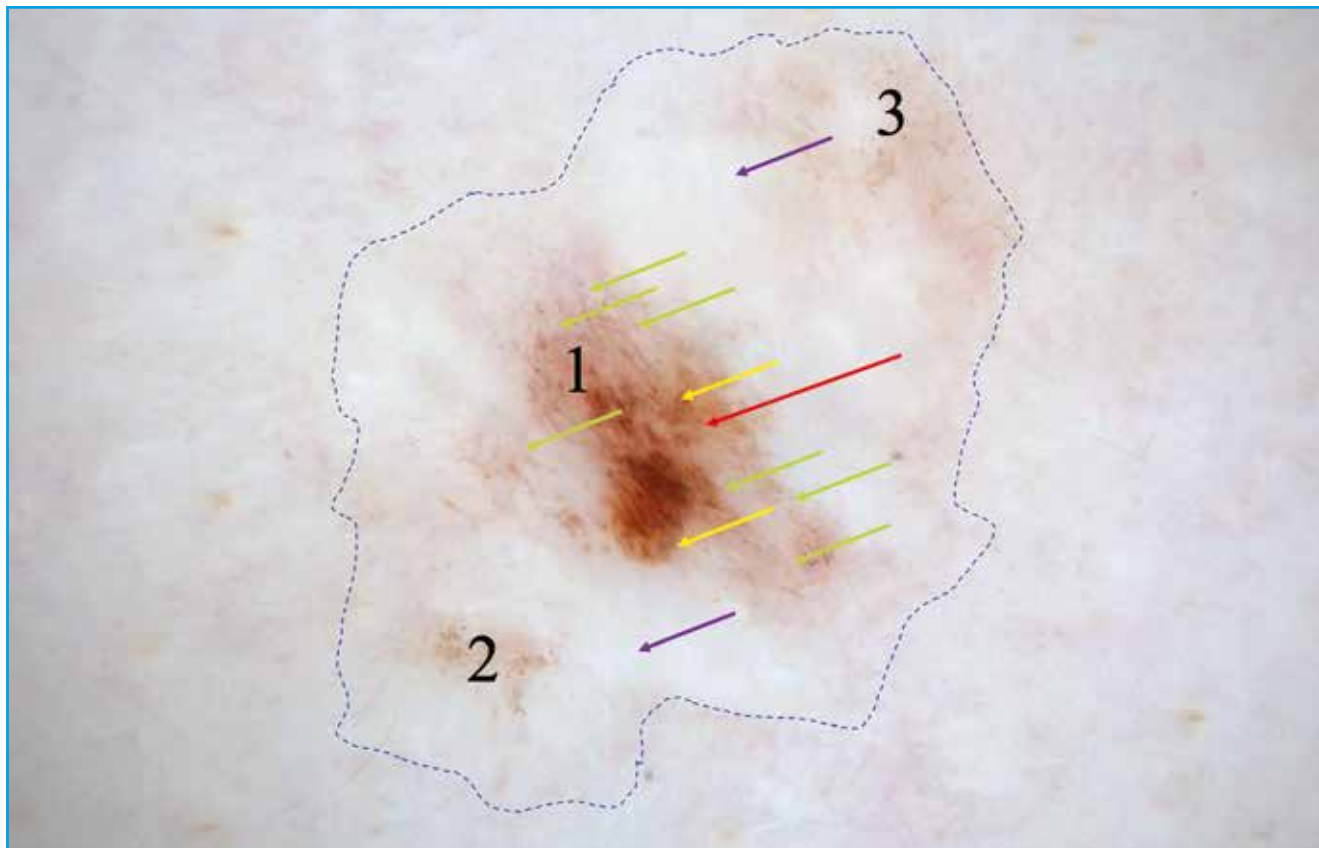


Fig. 4.

Mais, naturellement, la présence d'une cicatrice, qui constitue une "exception anatomique", doit être prise en compte dans l'analyse de la sémiologie.

Le principal critère de malignité, ici absent, s'apprécie à l'œil nu mais aussi et surtout en dermoscopie : il s'agit de l'extension au-delà de la zone de tissu intéressée par le processus cicatriciel (délimité par les **pointillés bleus**). Le second critère de malignité est ici présent mais il a une moindre valeur : c'est le caractère plurifocal de la résurgence pigmentaire (**chiffres 1, 2 et 3**).

On observe des zones de dépigmentation cicatricielle (**flèches violettes**)

avec lignes blanches et brillantes. Il ne s'agit pas ici, bien sûr, de dépigmentation "pseudo-cicatricielle", décrite dans les fiches précédentes, comme on peut l'observer dans les processus de régression des tumeurs mélanocytaires, mais d'une cicatrice vraie !

On observe également de très discrètes zones de granulation grise (**flèches jaunes**) trop peu marquées pour être significatives.

Enfin et surtout, l'architecture globale de la pigmentation revêt ici le principal aspect de bénignité pour une résurgence pigmentaire sur cicatrice : c'est l'impression de croissance symétrique

par rapport au centre (**flèche rouge**) de la cicatrice avec impression de stries centrifuges plutôt transversales à l'axe principal de la cicatrice (**flèches vertes**).

Malgré la prédominance des critères bénins, la prudence est de rigueur dans cette situation et le doute raisonnable a conduit fort logiquement, dans le cadre d'une pratique prudente de la dermoscopie, à l'exérèse chirurgicale pour établir un nouvel examen histopathologique (toujours interprété en comparaison avec les lames histopathologiques originales de la première lésion lorsqu'elles sont disponibles).

Dermoscopie des lésions pigmentées survenant sur cicatrice

L. THOMAS

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

■ Contexte

La dermoscopie reflète l'anatomie, les propriétés optiques de la peau et des chromophores qui y sont inclus. Ainsi, certaines localisations anatomiques – comme les ongles, les paumes et plantes, le visage et les muqueuses – déjà étudiées dans les fiches précédentes constituent une “exception anatomique”

compte tenu notamment d'une architecture de leur jonction dermoépidermique différant largement de ce qui est observé sur le reste de la peau.

Les cicatrices constituent la cinquième et dernière “exception anatomique” à l'approche dermoscopique pour la même raison : le processus de cicatrisation va perturber l'agencement anatomique du derme et de l'épiderme, et tout particulièrement celui de la jonction dermoépidermique. L'hypoderme peut parfois être modifié par une cicatrice mais les chromophores qui s'y trouvent sont habituellement trop profonds pour avoir

une traduction dermoscopique significative en dehors parfois d'un simple aspect bleuté en cas de présence de mélanine quelle qu'en soit la cause. En revanche, la palpation, étape clé de l'analyse sémiologique dermatologique, peut s'en trouver grandement modifiée (**fig. 5**).

Les cicatrices peuvent être thérapeutiques : zone d'excision chirurgicale avec pièce opératoire ayant donné lieu à un examen histopathologique ou de simple destruction de lésion (cryothérapie, laser, électrocoagulation, curetage, etc.) sans examen histologique de l'entière de la zone atteinte mais par-



Fig. 5 : Récidive intradermique de mélanome.

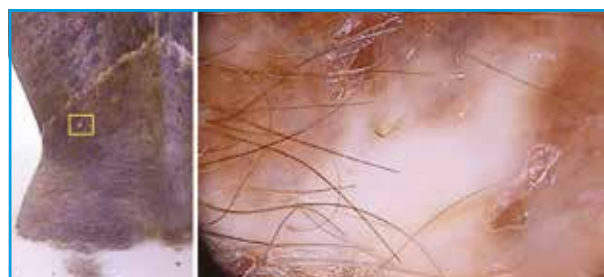


Fig. 6 : Nævus “géant” congénital traumatisé.

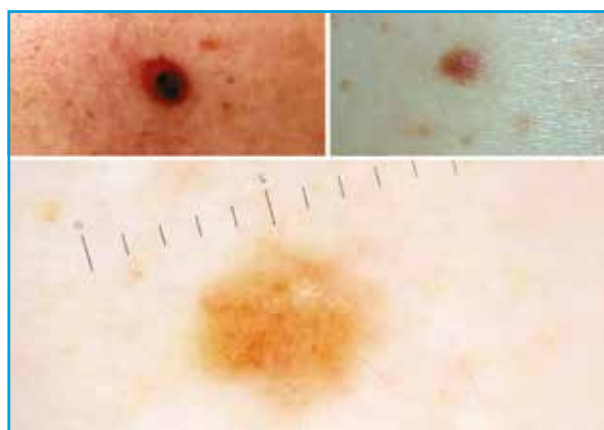


Fig. 7 : Folliculite sous-nævique et sa cicatrice dermoscopique (cliché Dr C. Langella).

Fiche pratique

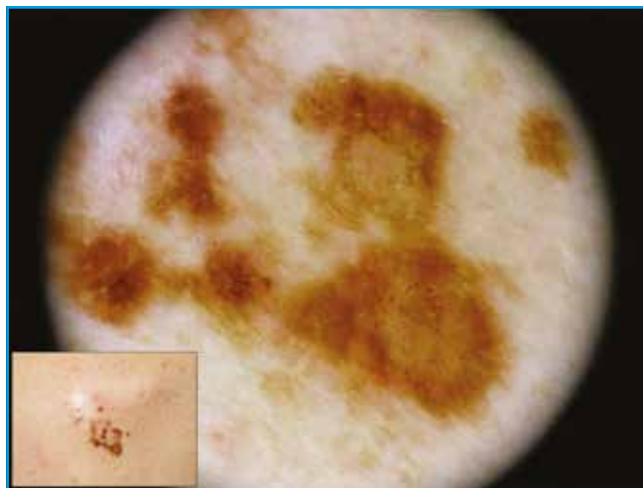


Fig. 8 : Résurgence pigmentaire bénigne.

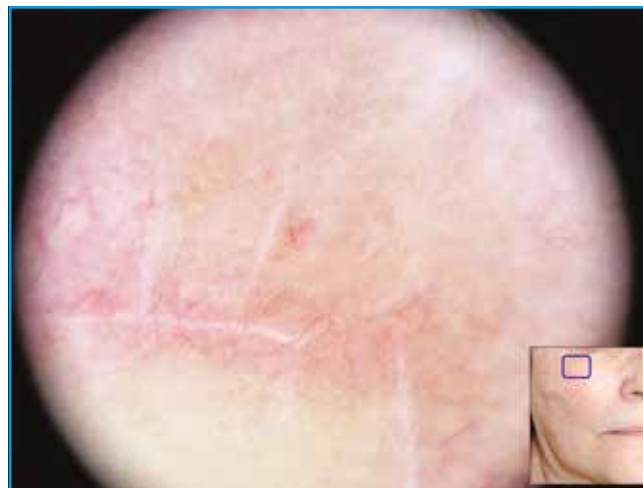


Fig. 9 : Récidive intraépidermique de mélanome LMM.

fois seulement/rarement une biopsie partielle de la lésion. Elles peuvent être accidentelles, ce qui est relativement fréquent dans les grands nævus congénitaux (**fig. 6**), mais cette notion de traumatisme doit être intégrée avec prudence dans l'interprétation des données sémiologiques sur une lésion isolée car :

- les tumeurs malignes se caractérisent souvent par une plus grande fragilité aux traumatismes, qui agissent alors comme des révélateurs ;
- la dépigmentation pseudo-cicatricielle liée aux processus de régression des tumeurs malignes est indistinguishable dermoscopiquement des cicatrices vraies engendrées par un traumatisme.

Enfin, on peut observer des cicatrices liées à un processus inflammatoire ayant intéressé la lésion, comme c'est singulièrement le cas des folliculites sous-næviques, mais leur interprétation est rarement difficile du fait de l'aspect très localisé, et parfois centré par un poil, de la dépigmentation et de son aspect dermoscopique étoilé (**fig. 7**).

Une pigmentation survenant sur la cicatrice chirurgicale de traitement d'un processus initialement considéré comme bénin fait généralement suspecter un des quatre processus suivants :

- le plus grave : la récurrence d'un mélanome histopathologiquement

sous-évalué lors de l'examen anatomopathologique initial quelle qu'en soit la raison (tumeur d'interprétation difficile, mauvaise qualité du prélèvement ou erreur vraie d'appréciation) ou la récurrence d'un mélanome sous-évalué cliniquement (quelle qu'en soit la raison) et traité par une méthode destructive sans examen histologique ;

- la récurrence d'un nævus bénin dont l'exérèse initiale a été incomplète quelle qu'en soit la raison : assumée lors de l'exérèse à but esthétique par *shaving* d'un nævus non suspect afin d'en minimiser la cicatrice ou involontaire et ayant alors pu passer inaperçue lors de l'examen histologique initial du fait des incidences de coupe du spécimen chirurgical ;

- le traumatisme d'une lésion pigmentée plus ou moins insignifiante se trouvant sur la marge d'exérèse de la lésion primitivement retirée ;

- l'hyperpigmentation photo-induite de la cicatrice, comme c'est assez fréquent en particulier sur les greffes, sans rapport avec le processus initial mais particulièrement troublante lorsque le geste chirurgical initial constituait le traitement d'un mélanome.

Il peut enfin survenir diverses anomalies, pigmentées ou non, en zone cicatricielle dont l'interprétation peut être difficile même lorsque le diagnostic de

la lésion initialement traitée ne suscite aucun doute du fait d'un examen histopathologique incontestable.

Malgré une meilleure connaissance actuelle des critères dermoscopiques en faveur de la bénignité des résurgences pigmentaires, il convient, dans le cadre d'une pratique prudente de l'oncodermatologie en général et de la dermoscopie en particulier, d'adopter ici aussi une attitude humble et prudente en cas de pigmentation sur cicatrice. En raison des désordres anatomiques engendrés par le processus de cicatrisation, les résurgences bénignes peuvent en effet avoir un aspect très atypique (**fig. 8**), alors que certaines récurrences de mélanome peuvent prendre un aspect presque insignifiant (**fig. 9**). Aussi, le recours à la réexpertise de l'histologie initiale ou à la biopsie, ou aux deux, devra être décidé facilement en cas de doute.

Signes dermoscopiques en faveur d'une résurgence pigmentaire maligne

Cinq signes dermoscopiques doivent faire suspecter un processus malin :

- la **pigmentation s'étendant au-delà des limites de la cicatrice** : c'est le signe cardinal car, dans la plupart des cas, les processus bénins n'ont pas la capacité

de s'étendre sur le tissu sain avoisinant (**fig. 10**). Dans le cas d'une cicatrice de plastie chirurgicale, il faudra bien veiller à interpréter ce phénomène à la lumière de la situation anatomique des tissus avant le mouvement de translation ou rotation plastique (**fig. 9**). Chaque fois que la peau saine juxta-cicatricielle est atteinte, une biopsie s'imposera quel que soit le diagnostic posé après le premier geste;

– le **caractère excentré de la pigmentation par rapport à la cicatrice**: la plupart des processus malins ont un patron de prolifération asymétrique, ce qui se traduit en cas de récurrence par une localisation en dehors du centre géométrique de la cicatrice (**fig. 11**);

– le **caractère plurifocal de la pigmentation**: pour la même raison, une récurrence pigmentaire plurifocale, comme

dans le cas introductif, sera considérée comme suspecte;

– le **désordre architectural** ("chaos" en langage métaphorique): ce critère, classique en dermoscopie en zone indemne de cicatrice, est souvent pris en défaut dans cette situation du fait des remaniements anatomiques engendrés par le processus de cicatrisation. Il doit être regardé comme peu fiable et à risque de surdiagnostic, surtout s'il est isolé (**fig. 2, 3, 4 et 8**);

– la présence de **cercles folliculaires**: elle est observée quasiment exclusivement sur le visage mais c'est ici surtout une aide en cas de traitement initial "non histologique" (**fig. 12 et 13**) car les cas faisant suite au traitement d'un mélanome type LMM bien identifié sont soit très peu significatifs (**fig. 9**), soit parfaitement évidents (**fig. 14**).

Signes dermoscopiques en faveur d'une récurrence pigmentaire bénigne

Il y a trois signes dermoscopiques plutôt en faveur d'un processus bénin:

– la **localisation au centre géométrique de la zone de cicatrice** est assez fréquemment observée dans cette situation (**fig. 15**);

– la **symétrie du processus de pigmentation** est malheureusement assez rare en cas de cicatrice distendue, mais elle participe à l'impression de bénignité du processus de repigmentation si elle est au moins présente sur un axe (le plus souvent l'axe transversal à la cicatrice);

– la **présence de lignes radiaires** créant l'impression de **diffusion centrifuge de la pigmentation**: c'est finalement le



Fig. 10 : Récidive de mélanome de type ALM.



Fig. 11 : Récidive de mélanome de type SSM achromique.

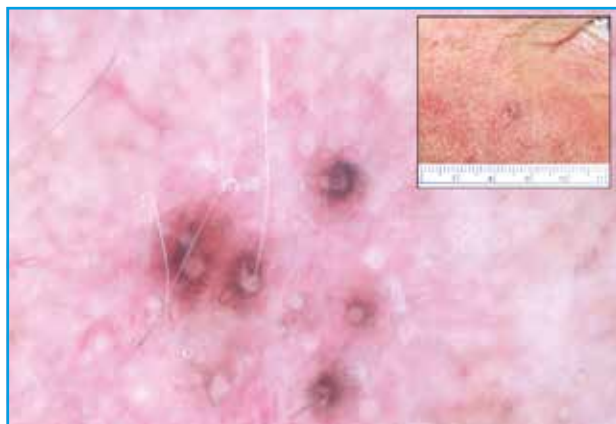


Fig. 12 : Récidive précoce de mélanome de type LMM après cryothérapie dans l'hypothèse d'une kératose séborrhéique.



Fig. 13 : Récidive tardive de mélanome de type LMM après cryothérapie dans l'hypothèse d'un lentigo actinique.

Fiche pratique

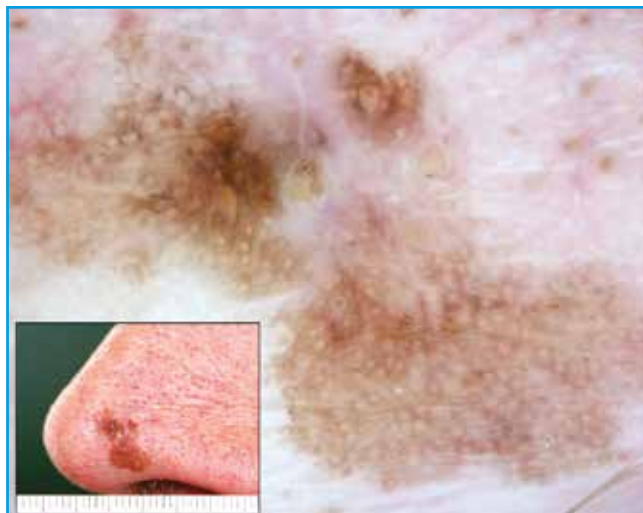


Fig. 14 : Récidive de mélanome LMM.

signe le plus crédible de bénignité, il crée une structure globalement centrale sur la zone de cicatrice avec la création de projections pigmentées surtout orientées de manière perpendiculaire à l'axe de la cicatrice. Elles peuvent prendre un aspect de lignes parallèles ou de réticulation créant une sorte de relatif ordre architectural centrifuge (*fig. 2, 3, 4 et 15*).

Notons toutefois que de nombreux cas difficiles sont rencontrés et que seul

l'examen histopathologique peut permettre une conclusion sûre dans ces cas (*fig. 8 et 16*).

Signes dermoscopiques liés au traumatisme d'une lésion sur la marge d'exérèse

Ce phénomène est souvent observé sur les vastes cicatrices de reprise d'exérèse élargie de mélanome, notamment sur le tronc, ce qui peut apparaître au premier abord



Fig. 15 : Résurgence pigmentaire bénigne.

particulièrement inquiétant compte tenu du diagnostic initial. Toutefois, la présentation clinique et surtout dermoscopique est tellement stéréotypée qu'avec un peu d'expérience on peut facilement le reconnaître et ne rien proposer d'autre qu'une simple surveillance.

Ici, le processus sera souvent non symétrique et non centré par rapport à la zone d'emprise de la cicatrice, mais on observera le plus souvent un aspect radiaire débutant sur un bord de la cicatrice aboutissant parfois à la traverser sur toute sa largeur. En outre, il n'est pas rare de retrouver, à l'origine de la pigmentation sur le bord de la cicatrice, les vestiges de la lésion initiale traumatisée par le geste chirurgical.

Sur la cicatrice, l'architecture dermoscopique est le plus souvent monochrome brun clair et monocomposée finement réticulaire (*fig. 17*) ou en lignes parallèles (*fig. 18*) avec un seul axe de symétrie généralement transversal à la cicatrice. Sur le bord, l'architecture dermoscopique globulaire ou réticulaire dépendra de la nature de la lésion traumatisée. Considérée isolément, la lésion restante sur le bord conserve une bonne symétrie sur un axe (le plus souvent l'axe transversal à la cicatrice mais pas toujours).

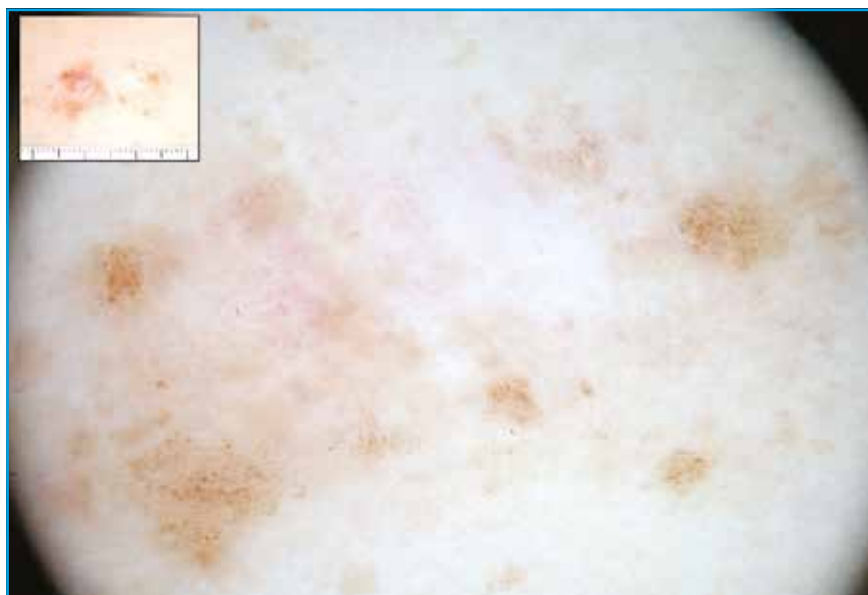


Fig. 16 : Résurgence pigmentaire bénigne.

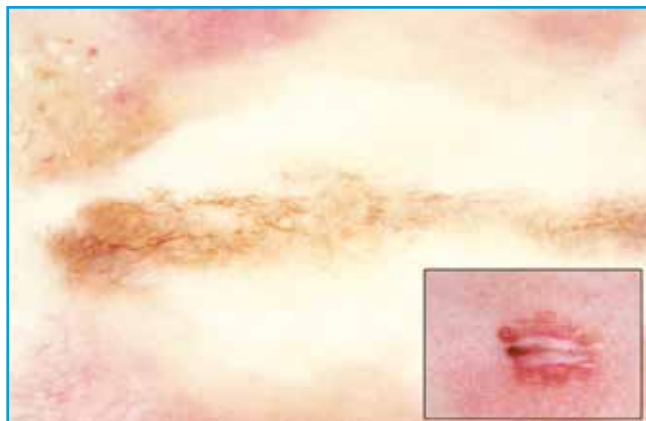


Fig. 17 : Pigmentation bénigne suite à la blessure chirurgicale d'une lésion de la marge.

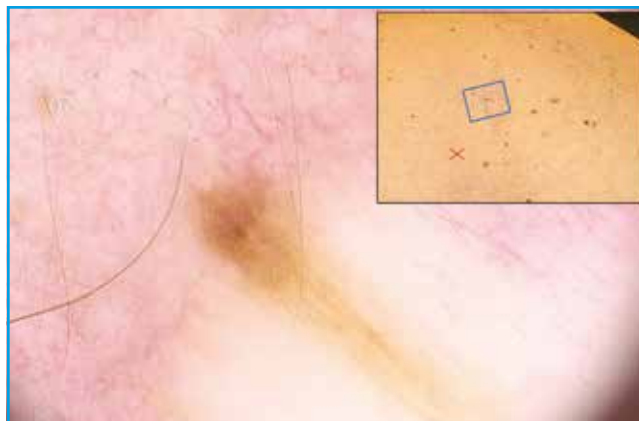


Fig. 18 : Cicatrice de reprise élargie de mélanome. Pigmentation bénigne suite à la blessure chirurgicale d'une lésion de la marge.

Pigmentation post-inflammatoire ou photo-induite de la cicatrice

C'est un phénomène connu, en particulier chez les patients de phototype foncé : les cicatrices peuvent se pigmenter anormalement lors de l'exposition solaire ou lorsque la cicatrisation a été marquée par une importante inflammation. Et ce, à tel point qu'on déconseille les expositions des cicatrices dans les 2 années suivant une intervention de dermatologie chirurgicale. Toutefois, cette consigne n'est pas toujours respectée et, parfois même, alors que les mesures de protection sont bien prises, on peut observer un aspect hyperpigmenté post-inflammatoire d'une cicatrice, et alors volontiers irrégulier, ce qui peut soulever une suspicion surtout si le processus initialement traité était un mélanome.

C'est fréquent et le plus souvent assez facile à interpréter en cas de greffe car la pigmentation est en nappe assez homo-

gène (**fig. 19**) avec un aspect monocomposé réticulaire brun en dermoscopie.

C'est beaucoup plus difficile si la greffe a connu des difficultés de cicatrisation

initiale créant des irrégularités tissulaires et donc pigmentaires (**fig. 20**) ou si la pigmentation fait suite à une cicatrisation dirigée ou une suture en tension secondairement distendue.



Fig. 19 : Pigmentation actinique et post-inflammatoire sur greffe après traitement pour maladie de Bowen.



Fig. 20 : Pigmentation post-inflammatoire sur greffe après traitement pour mélanome.

Fiche pratique

Autres situations plus anecdotiques

>>> Les **récidives de carcinome basocellulaire** sont parfois très difficiles à diagnostiquer dermoscopiquement. Seuls les critères positifs en faveur d'un carcinome basocellulaire peuvent être pris en compte. En revanche, l'absence de signe dermoscopique ne permet habituellement pas d'éliminer toute arrière-pensée pour une récidive (**fig. 21**). Par conséquent, on n'hésitera pas à recourir à la biopsie en cas de suspicion clinique de récidive, même en l'absence de signe dermoscopique.

>>> Certaines cicatrices un peu hypertrophiques peuvent être parcourues de **télangiectasies arborescentes**, ce qui pourrait faire suspecter à tort le diagnostic de récidive de carcinome basocellulaire (**fig. 22**). Le recours à la biopsie avant tout geste



Fig. 21.



Fig. 22 : Cicatrice hypertrophique simple (de carcinome basocellulaire).

POINTS FORTS

- Le **diagnostic dermoscopique des lésions pigmentées sur cicatrices** est difficile et leur approche diagnostique doit se faire avec une grande humilité :
 - les **lésions s'étendant au-delà des limites de la cicatrice sont suspectes** et doivent être biopsiées ;
 - les **lésions excentrées par rapport à la cicatrice ou présentant une pigmentation plurifocale sont suspectes** et doivent le plus souvent être biopsiées ;
 - sur le **visage**, les lésions récidivantes, en particulier après un traitement destructeur sans examen histologique préalable et présentant des cerclages folliculaires, doivent faire remettre en cause le diagnostic bénin initial et faire l'objet d'un examen histopathologique.
- Les **pigmentations liées à une blessure d'une lésion préexistante sur la marge chirurgicale** sont très fréquentes, en particulier sur le tronc, et faciles à reconnaître. Si elles sont typiques avec une **extension linéaire perpendiculaire à la cicatrice avec en dermoscopie des fines lignes parallèles ou une réticulation monochrome, elles peuvent être simplement surveillées**, même dans le cas où la chirurgie initiale avait été conduite pour traiter un mélanome.
- Les **résurgences pigmentaires bénignes** se caractérisent habituellement par leur **position au centre** de la cicatrice, leur **patron de croissance symétrique et centrifuge**, leur caractère monoculaire et l'absence d'extension au-delà des limites de la cicatrice. Toutefois, de **nombreux cas très difficiles** existent.
- Les **récidives de carcinome basocellulaire** sont difficiles à apprécier en dermoscopie et **seuls les signes positifs ont de la valeur** alors qu'une dermoscopie négative n'élimine pas le diagnostic de récidive.
- D'autres phénomènes peuvent se produire sur une cicatrice :
 - pigmentation post-inflammatoire ou actinique ;
 - granulomes divers ;
 - tatouages ;
 - etc.
- La dermoscopie peut parfois aider à leur identification.



Fig. 23: Granulome pyogénique épidermisé sur cicatrice de mélanome.



Fig. 24: Sarcoïde sur cicatrice de carcinome basocellulaire.

étendu s'impose donc si ce seul signe est présent.

>>> On peut observer toutes sortes de phénomènes sur les cicatrices qui peuvent être troublants cliniquement et dermoscopiquement si la cicatrice était liée au traitement d'une tumeur

maligne. Il peut s'agir de granulomes de résorption de fils de suture profonds, de tatouages liés à l'usage de sutures résorbables colorées en bleu, de granulome pyogénique ("botryomycome") (**fig. 23**), de sarcoïdes (en particulier sous immunothérapie ou inhibiteurs de tyrosine kinase) (**fig. 24**), etc. L'approche der-

moscopique permet parfois de suspecter ces diagnostics : aspect lupoïde (**fig. 24**), mais pas toujours.

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:



Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie
vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ**
la webconférence

La dermatite atopique dans tous ses états

Modérateur: Jean-David Bouaziz, Paris

- **ETP et prise en charge de l'atopie chez l'enfant.**
Audrey Lasek, Lille
- **Le fardeau dans la DA de l'adolescent.**
Anne-Claire Fougerousse, Saint-Mandé
- **Comment prendre en charge les DA sévères ?**
Jean-David Bouaziz, Paris

<https://da.realites-dermatologiques.com>

Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical



Revue générale

La maladie de Behçet

RÉSUMÉ : La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique des sujets jeunes touchant les artères et des veines de calibre variable. Les ulcérations muqueuses sont les principales manifestations de la MB et les atteintes cutanées sont très fréquentes. De nombreuses autres manifestations oculaires, neurologiques, vasculaires, articulaires et digestives peuvent survenir. La fréquence de l'antigène HLA-B51 varie de 40 à 60 % chez les sujets atteints, fréquence 2 à 3 fois supérieure à celle observée chez les individus témoins.

La MB peut être associée à une mortalité accrue en cas d'atteinte artérielle et une morbidité importante liée aux séquelles potentielles des atteintes oculaires et/ou neurologiques. Le traitement de première intention des formes cutané-articulaires repose sur la colchicine. L'aprémilast est une alternative intéressante dans les ulcérations buccales réfractaires et a une autorisation de mise sur le marché dans cette indication.



D. SAADOUN

Sorbonne Universités, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, PARIS;
Centre de référence des maladies auto-immunes systémiques rares, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire, PARIS;
Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm, UMR_S 959, PARIS;
CNRS, FRE3632, PARIS; RHU IMAP

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite décrite en 1937 par Behçet, dermatologue turc. Elle comportait initialement une triade associant aphtose buccale, aphtose génitale et uvéite. Le diagnostic étant uniquement clinique, il repose sur un faisceau d'arguments cliniques. La maladie de Behçet est définie comme une vascularite avec un calibre variable des vaisseaux touchant les territoires artériels et veineux [1]. Elle atteint préférentiellement les sujets d'âge jeune, de 10 à 45 ans le plus souvent, et touche aussi bien les hommes que les femmes. Une première poussée après 50 ans est rare. La mala-

die de Behçet est ubiquitaire mais plus fréquente chez les patients issus du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et d'Asie. Les causes de la maladie sont inconnues.

Selon les critères de classification internationaux de la maladie de Behçet révisés en 2013 (**tableau I**) [2], le diagnostic est défini par un score ≥ 4 sachant que la présence d'aphtes buccaux et génitaux ou d'une atteinte oculaire "rapporte" 2 points et la présence d'une atteinte cutanée (pseudo-folliculite, érythème noueux ou test de pathergie), vasculaire ou neurologique "rapporte" 1 point.

Critères internationaux de classification de la maladie de Behçet (sensibilité 94,8 %, spécificité 90,5 %)	
Ulcérations orales récurrentes* (fig. 1)	2 points
Ulcérations génitales récurrentes	2 points
Lésions oculaires	2 points
Lésions cutanées (fig. 2)	1 point
Test pathergique positif# (fig. 3)	1 point
Manifestations neurologiques	1 point
Manifestations vasculaires	1 point
Un score ≥ 4 permet de classer le patient comme porteur d'une maladie de Behçet.	
* Récidivantes plus de 3 fois en 12 mois. # Le test pathergique est optionnel.	

Tableau I : Critères internationaux de classification de la maladie de Behçet (critères applicables uniquement en l'absence d'autre explication clinique).

Revue générale



Fig. 1 : Aphtose buccale.

En France (ou dans les pays où la MB “autochtone” est rare), un diagnostic de MB paraît plus probable lorsqu’il s’agit d’une personne originaire d’une région géographique où la MB est hautement prévalente. Chaque atteinte viscérale grave peut être isolée et inaugurale (ex. : thrombose de la veine cave, veines sus-hépatiques, anévrysmes pulmonaires, thromboses cérébrales et rétinienne...), et doit faire évoquer une MB et amener à demander un avis d’expert systématique. Un antécédent familial de MB augmente aussi la probabilité diagnostique. La recherche de l’haplotype HLA-B51 n’apporte pas d’élément diagnostique fort mais peut s’avérer utile dans des situations d’incertitude diagnostique.

Épidémiologie

La maladie de Behçet est plus ou moins fréquente selon l’origine géographique. Elle est observée avec prédilection chez les patients venant du bassin méditerranéen ou du Japon (historiquement la “route de la soie”), alors qu’elle est nettement plus rare dans les pays nordiques. Elle est en réalité plus ubiquitaire et les cas autochtones français ne sont pas rares. L’incidence de la maladie de Behçet est de 7/100 000 en France.



Fig. 2 : Pseudo-folliculite. Lésion pustuleuse non centrée par un follicule pileux.

La maladie de Behçet touche principalement les personnes jeunes entre 18 et 40 ans. Les formes infantiles sont toutefois de plus en plus fréquemment rapportées. La survenue d’une première poussée après 50 ans est en revanche exceptionnelle et le diagnostic doit être porté avec prudence. Elle peut aussi bien toucher les hommes que les femmes, même si les formes symptomatiques et notamment sévères sont plus fréquentes chez l’homme.

La grossesse ne semble pas avoir d’influence sur la maladie de Behçet, c’est-à-dire ne semble pas augmenter le risque de poussée. Cependant, de très rares cas de Behçet néonataux ont été décrits avec des formes cutanées le plus souvent transitoires.

Présentation clinique

1. Atteinte cutanéomuqueuse

La présence d’aphte buccal est un élément majeur du diagnostic (**tableau II**). Autrefois indispensable au diagnostic, elle n’est cependant plus obligatoire pour poser le diagnostic dans les nouveaux critères révisés en 2013. En effet, même si elles sont rares (2-5 %), il existe



Fig. 3 : Maladie de Behçet : test pathergique positif. Hyperréactivité cutanée aspécifique aux agressions.

des formes sans aphtes buccaux ou des cas où l’aphtose survient plus tard dans l’évolution de la maladie. Les aphtes buccaux doivent être fréquents pour être pathologiques. Ils sont souvent volumineux et douloureux. De quelques millimètres à 1 cm, à bords nets, l’ulcération est tapissée d’un “enduit beurre frais”, son pourtour étant inflammatoire et douloureux. Ils siègent sur la face interne des lèvres, des joues, le sillon gingivolabial, le pourtour de la langue, le frein, le plancher buccal, le palais, les amygdales et le pharynx. Ils évoluent par poussées.

Les aphtes génitaux (50-70 % des cas) sont quant à eux fréquents même s’ils le sont moins que les aphtes buccaux. Ils sont en revanche très évocateurs de la maladie de Behçet. Ils siègent chez l’homme sur le scrotum, plus rarement sur la verge ou l’urètre. Chez la femme, la vulve, le vagin et le col peuvent être atteints. Ils laissent en général une cicatrice pouvant permettre un diagnostic rétrospectif. Les aphtes peuvent également siéger au niveau digestif (œsophage, estomac, intestin). Les aphtes génitaux sont souvent plus profonds et de plus grande taille que les aphtes buccaux. Ils récidivent moins que ces derniers mais laissent des cicatrices

Sa route pourrait un jour
croiser la vôtre

Maladie de Behçet



Identifions

les premiers symptômes,

Anticipons

les facteurs de gravité,

Prenons en charge

efficacement la maladie de Behçet

Ensemble, soyons prêts.

Revue générale

Principales atteintes	Fréquence (%)
Aphtes buccaux	98
Aphtes génitaux	70
Manifestations cutanées	70
Pseudo-folliculite	53
Test de pathergie	47
Érythème noueux	32
Atteinte oculaire	55
Vascularite rétinienne	35
Manifestations articulaires	51
Manifestations neurologiques centrales	30
Manifestations vasculaires	30
Thrombose veineuse profonde	30
Atteinte artérielle	10
Thrombose veineuse superficielle	30
Atteinte gastro-intestinale	5
Épididymite	5
Manifestations cardiaques	5

Tableau II : Fréquence des principales atteintes de la maladie de Behçet.

dépigmentées permettant un diagnostic rétrospectif. Ils peuvent être disséminés et douloureux, ou totalement latents.

Les atteintes cutanées sont également fréquentes (70 %), elles comprennent une pseudo-folliculite (pustule non centrée par un follicule pileux), un érythème noueux, mais aussi des papules, vésicules, pustules. Des nodules hypodermiques sont souvent rencontrés, il s'agit soit :

- d'un érythème noueux volontiers récidivant rapporté chez environ 1/3 des sujets ;

- de thrombophlébites superficielles se présentant sous forme de nodules érythémateux sensibles à disposition parfois linéaire, souvent confondues avec un érythème noueux.

L'érythème noueux correspond à des nodules douloureux, érythémateux, dont l'évolution suit classiquement toutes les phases de la biligénie. Ils ne doivent pas être confondus avec les thromboses superficielles qui peuvent avoir une présentation clinique assez proche. L'hypersensibilité cutanée

après un traumatisme est à l'origine du test de pathergie (faisant partie des critères diagnostiques) considéré comme positif lorsque qu'une papule/pustule apparaît dans les 24-48 h après la piqure de l'avant-bras par une aiguille 21 G (8/10 mm). Cependant, l'emploi actuellement de dispositifs jetables diminue la sensibilité de ce test.

D'autres manifestations cutanées sont décrites comme le purpura et les lésions nécrotiques en lien avec la vascularite cutanée et des lésions de dermatose neutrophilique.

2. Atteinte oculaire

L'atteinte oculaire est une atteinte extrêmement fréquente de la MB, caractérisée par sa sévérité [3]. Cette atteinte conditionne le pronostic fonctionnel des patients avec un risque élevé de cécité (10-15 % sous couvert d'un traitement immunosuppresseur adapté et 50 % sans traitement) d'autant que les formes oculaires sont volontiers bilatérales (70 % à 2 ans).

L'inflammation intraoculaire concerne les chambres antérieure et/ou postérieure. Les atteintes les plus fréquemment observées sont les uvéites postérieures ou les panuvéites. Les atteintes isolées du segment antérieur sont plus rares et ne concernent que 10 % des cas. Les uvéites antérieures peuvent se compliquer d'hypopion ayant peu de diagnostics différentiels (maladies inflammatoires chroniques intestinales [MICI], uvéite herpétique...). Les uvéites antérieures sont non granulomateuses, et exposent particulièrement aux synéchies cristalliniennes et à l'hypertonie oculaire par défaut de résorption de l'humeur aqueuse. Les uvéites postérieures sont volontiers sévères avec un œdème maculaire responsable d'une baisse de l'acuité visuelle sévère.

On observe volontiers des vascularites rétinienne occlusives et nécrosantes.

3. Atteinte articulaire et musculaire

L'atteinte articulaire est précoce, parfois inaugurale, pouvant précéder de plusieurs années les autres manifestations. Il s'agit d'arthralgies le plus souvent, voire d'oligoarthrites généralement fixes, siégeant sur les articulations porteuses (genoux, chevilles). L'évolution est récidivante et asymétrique. Les formes polyarticulaires sont rares (2 %). Les radiographies sont normales et les destructions sont exceptionnelles. La ponction articulaire met en évidence en général un liquide inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles.

L'atteinte musculaire est rare mais indiscutable et s'associe volontiers aux atteintes articulaires. Une myosite vraie est possible. Il s'agit de myosites focales volontiers localisées aux membres inférieurs et plus rarement orbitaires. Elles s'expriment essentiellement par des myalgies. Les enzymes musculaires (créatine phosphokinase) et l'IRM musculaire sont indiquées. La biopsie musculaire peut objectiver une vascularite focale. Une rhabdomyolyse secondaire à la colchicine peut également être discutée.

4. Atteinte neurologique

Les atteintes neurologiques sont observées dans 20 % des cas en moyenne (4 à 42 % selon les séries). Elles font toute la gravité de la maladie du fait des séquelles fonctionnelles qu'elles entraînent [4].

Les manifestations cliniques, parfois précédées de fièvre et céphalées, sont dominées par les méningoencéphalites, les paralysies des nerfs crâniens et les signes pyramidaux. La ponction lombaire met en évidence une méningite lymphocytaire le plus souvent, parfois puriforme. L'IRM peut montrer des hypersignaux diffus, très évocateurs de la MB quand ils atteignent le tronc cérébral. Il faut également signaler, chez de rares patients, des formes neurologiques pseudo-tumorales devant faire éliminer les diagnostics différentiels.

Le pronostic encore sévère est amélioré par l'emploi de corticoïdes et d'immunosuppresseurs, surtout quand ils sont instaurés précocement. Dans certaines séries, 20 % des patients présentent un handicap à 4 ans et la mortalité est en grande partie liée aux complications de décubitus.

5. Atteinte veineuse de la maladie de Behçet

Dans les différentes séries, 14 à 39 % des patients présentent une complication veineuse [5]. Si les thromboses veineuses superficielles et profondes des membres inférieurs sont les plus fréquentes (52 %), des atteintes plus graves des gros troncs veineux sont régulièrement décrites (30 % des patients environ) et font la particularité de cette maladie. Il est intéressant de constater que l'atteinte veineuse survient en général au début de la maladie. En effet, 75 % des manifestations veineuses survenaient, dans notre cohorte, dans les 5 ans suivant le diagnostic de maladie de Behçet. 20 % des patients ont déjà présenté une complication veineuse au moment où le diagnostic de MB est posé. Un tableau fébrile et un syndrome inflammatoire

biologique sont volontiers présents au diagnostic de l'atteinte vasculaire.

Les thrombophlébites superficielles font partie des complications veineuses les plus fréquentes, touchant 2 à 47 % des patients selon les séries. On retrouve, selon les séries, des thromboses des veines cérébrales chez plus de 10 % des patients, 2 à 27 % d'embolies pulmonaires, plus de 7 % de thromboses de la veine cave inférieure et 3 % de thromboses de la veine cave supérieure. Le syndrome de Budd-Chiari est noté dans 3 % des cas et, plus rarement, on peut observer une thrombose cardiaque (oreillette et ventricule droits) ou une thrombose rénale, portale ou rétinienne.

6. Vascularite des petits vaisseaux

Plusieurs études ont mis en évidence des anomalies à la capillaroscopie chez 50 à 75 % des patients présentant une MB. Une étude contrôlée a retrouvé chez les patients ayant une MB de nombreuses anomalies comme des dystrophies capillaires, des anomalies du nombre de capillaires, des pétéchie ou un œdème péri-capillaire.

7. Atteinte artérielle

L'atteinte artérielle touche 4 à 17 % des patients selon les séries. Elle est probablement sous-estimée puisque, dans une série autopsique japonaise, on retrouvait une atteinte artérielle chez 34 % des 170 patients. L'atteinte artérielle de la MB a la particularité de pouvoir toucher les vaisseaux de différents calibres. L'atteinte artérielle survient précocement dans l'histoire naturelle de cette maladie (symptôme initial chez 8 % des patients). Il est intéressant de noter qu'un "traumatisme artériel" est retrouvé chez environ 20 % des patients (chirurgie, artériographie, gaz du sang, etc.).

Comme dans les autres atteintes vasculaires, l'atteinte artérielle est plus fréquente chez les sujets jeunes et de sexe masculin. Les principales atteintes artérielles

regroupent des anévrismes (45-70 %), des occlusions (36-80 %), plus rarement des sténoses artérielles (13 %) ou des aortites (3 %). Les principales localisations sont aortiques (abdominales [11 %] ou thoraciques [5 %]), fémorales (15 %), pulmonaires (14 %) et iliaques (14 %).

8. Manifestations cardiaques

Il s'agit d'une atteinte particulièrement rare puisqu'elle concerne environ 6 % des patients avec une MB. Les complications cardiaques peuvent toucher les trois tuniques.

9. Atteintes gastro-intestinales

Elles ressemblent aux lésions de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn, pouvant poser des problèmes nosologiques importants. Leur fréquence est très variable selon les séries (5 % dans notre expérience et 30 % chez les Japonais). La symptomatologie est aspécifique ainsi que l'aspect endoscopique et histologique. Cependant, à la différence de la maladie de Crohn, il n'y a jamais de granulome sur les biopsies.

10. Autres atteintes

L'atteinte pulmonaire est très rare, à type d'infiltrats avec ou sans pleurésie. Il faut cependant éliminer une cause vasculaire pulmonaire/embolique ou une infection à germes opportunistes chez ces patients immunodéprimés.

Les atteintes rénales sont exceptionnelles et dominées par l'atteinte amyloïde, survenant chez des patients non contrôlés après des années d'évolution.

L'atteinte testiculaire (orchépididymite) est rapportée.

Physiopathologie de la maladie de Behçet

La physiopathologie de la maladie de Behçet n'est pas bien comprise à l'heure

Revue générale

actuelle. Plusieurs agents infectieux ont été incriminés dans la pathologie de la maladie de Behçet, essentiellement les streptocoques et les virus herpès, en raison des ulcérations constatées. Cependant, ces données n'ont pas été confirmées.

Il existe vraisemblablement une prédisposition génétique comme en témoigne l'association avec l'HLA-B*51 (risque augmenté de 5 fois). Plus récemment, des études turques et japonaises ont rapporté des loci de susceptibilité de l'interleukine (IL) 23R-IL12RB2 et de l'IL10.

De nombreux effecteurs immunitaires sont mis en jeu, tels les lymphocytes T Th1 et gamma/delta, les polynucléaires neutrophiles et les NK. Au plan histologique, on retrouve un infiltrat de lymphocytes T et de polynucléaires neutrophiles. Dans une étude récente, des perturbations de l'homéostasie lymphocytaire ont été mises en évidence, avec une augmentation des lymphocytes Th17 et une diminution des lymphocytes T régulateurs. L'IL21 était notamment impliquée dans cette polarisation [6].

Les diagnostics différentiels

Devant une aphtose buccale et/ou génitale "vraie" et récidivante se discutent : l'aphtose buccale bénigne récidivante idiopathique, les MICI, les syndromes auto-inflammatoires mendéliens (HA20, déficit en mévalonate kinase) et les Behçet-like syndromiques. Devant des ulcérations buccales non identifiées, il convient de prendre l'avis d'un dermatologue pour éliminer notamment des infections herpétiques (les lésions sont érosives et vésiculaires) justifiant un frottis à la recherche de virus et une analyse en PCR, des maladies bulleuses avec atteinte de la cavité buccale (pemphigoïde, pemphigus vulgaire, pemphigoïde superficielle nécessitant une biopsie).

L'haplo-insuffisance de A20 partage avec la MB l'aphtose bipolaire, qui est sévère et parfois délabrante, et l'uvéïte qui est

POINTS FORTS

- Les ulcérations muqueuses sont les principales manifestations de la MB.
- Les atteintes cutanées sont très fréquentes (pseudo-folliculite, érythème noueux, ulcères, maladie de Verneuil, *pyoderma*...).
- L'évolution se fait par poussées et rémission. Aucun marqueur d'activité biologique n'est disponible.
- La MB peut être associée à une mortalité accrue en cas d'atteinte artérielle.
- Le traitement de première intention des formes cutané-articulaires repose sur la colchicine.
- L'aprémilast est une alternative intéressante dans les ulcérations buccales réfractaires et a une AMM dans cette indication.

dans la majorité des cas antérieure et isolée [7]. Les poussées inflammatoires s'accompagnent d'une élévation nette de la CRP. La transmission de cette maladie est dominante. Par rapport à la MB, le début des symptômes est plus précoce et l'atteinte digestive sévère est au premier plan. Les patients peuvent présenter au cours de leur vie des manifestations auto-immunes :

- lupus ;
- association de dysimmunité de type diabète, cytopénie auto-immune, MICI, hépatite et pneumopathie interstitielle ;
- syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*).

Ils présentent aussi parfois un déficit immunitaire humoral discret, et les épisodes fébriles y sont plus constants que dans la MB.

Principes du traitement de la maladie de Behçet (tableau III)

Les risques de la MB sont liés à une mortalité accrue en cas de lésions artérielles, cardiaques et une morbidité importante en cas d'atteinte oculaire et/ou neurologique [8]. La colchicine est le traitement de première intention en l'absence de

contre-indication afin de prévenir la récurrence des lésions cutanéomuqueuses – en particulier les aphtes buccaux, génitaux ou les lésions d'érythème noueux – à une posologie habituellement comprise entre 1 et 2 mg/jour. L'administration prolongée est bien tolérée, hormis les troubles digestifs (diarrhée) qui cèdent en règle spontanément au bout de quelques jours et sont atténués par l'adjonction de tiémonium et d'opiacés. La toxicité de la colchicine peut être accrue par la prise de médicaments qui interfèrent avec le métabolisme du cytochrome P450, notamment la pristamycine ou les macrolides. Son utilisation pendant la grossesse est possible. L'hygiène bucco-dentaire est essentielle.

Les dermocorticoïdes de classe I ou II peuvent être proposés pour le traitement de l'aphtose buccale et génitale. En cas d'aphtose buccale invalidante, les bains de bouche avec des corticoïdes peuvent être utiles.

La xylocaïne en gel peut s'avérer utile en cas d'ulcères génitaux très douloureux.

Chez les patients réfractaires avec une atteinte muqueuse sévère, l'aprémilast (30 mg x 2/j), un inhibiteur de la phosphodiesterase 4, a obtenu une autori-

Atteinte cutanéomuqueuse (CM) et/ou articulaire (A)	
1 ^{re} ligne	Colchicine 1 à 2 mg/j Hygiène bucco-dentaire, bains de bouche antalgiques et/ou corticoïdes (CM) Infiltration, AINS (A)
2 ^e ligne	Aprémilast ou thalidomide (CM) Corticoïdes (PO), MTX (A)
3 ^e ligne	Anti-TNF, ustékinumab (CM) Anti-TNF α (A)

Tableau III : Stratégies thérapeutiques dans la MB cutané-articulaire.

sation de mise sur le marché dans cette indication [9]. Les troubles digestifs (diarrhée, nausées) sont observés dans 30-40 % des cas dans les premières semaines de traitement par aprémilast et sont atténués par la prescription de traitements symptomatiques.

Le thalidomide est une alternative intéressante mais les risques tératogènes, de thrombose et de neuropathie limitent son utilisation.

D'autres traitements tels que l'ustékinumab, les anti-TNF α ou l'azathioprine peuvent être envisagés dans les formes réfractaires.

Plus récemment, des données préliminaires ont suggéré un intérêt pour les inhibiteurs de JAK (baricitinib) dans les formes cutané-articulaires de la MB.

L'atteinte oculaire, lorsqu'elle touche le segment postérieur, justifie systématiquement l'emploi d'immunosuppresseurs en plus de la corticothérapie. L'azathioprine (2,5 mg/kg/j) est volontiers utilisé en l'absence de signes de gravité. Les anti-TNF ou l'interféron alpha sont recommandés dans les formes sévères.

En cas d'atteinte vasculaire sévère ou neurologique, un essai randomisé comparant l'infliximab et le cyclophosphamide en traitement d'induction est en cours. Les recommandations nationales (Programme national de soins et de diagnostic) [10] et internationales [11] préconisent de traiter les thromboses veineuses profondes et les anévrismes artériels par immunosuppresseurs (azathioprine pour

les thromboses veineuses des membres et les anévrismes périphériques, et cyclophosphamide ou anti-TNF dans les atteintes plus sévères comme le syndrome de Budd-Chiari, la thrombose de la veine cave inférieure ou l'anévrisme de l'aorte ou des artères pulmonaires). Le rôle favorable des anticoagulants au cours des complications veineuses reste débattu. Cependant, le Programme national de soins et de diagnostic sur la MB recommande l'anticoagulation dans les thromboses veineuses en l'absence de lésions artérielles anévrysmales à risque hémorragique.

L'atteinte neurologique justifie l'emploi d'immunosuppresseurs comme l'azathioprine en plus de la corticothérapie. Les formes sévères justifient l'emploi de bolus de méthylprednisolone et de cyclophosphamide ou d'anti-TNF.

L'atteinte articulaire relève principalement de la colchicine et, dans les formes réfractaires, on peut proposer de l'azathioprine, du méthotrexate ou des anti-TNF.

Conclusion

La MB peut être associée à une mortalité accrue en cas d'atteinte artérielle et une morbidité importante liée aux séquelles potentielles des atteintes oculaires et/ou neurologiques. Les ulcérations muqueuses sont les principales manifestations de la MB et les atteintes cutanées (pseudo-folliculite, érythème noueux, dermatoses neutrophiliques) sont très fréquentes. Le traitement de première intention des formes cutané-

articulaires repose sur la colchicine. L'aprémilast est une alternative intéressante dans les ulcérations buccales réfractaires et à l'AMM dans cette indication. Dans les formes sévères (oculaires, neurologiques et/ou vasculaires), la corticothérapie et les immunosuppresseurs (azathioprine, anti-TNF ou cyclophosphamide) sont requis.

BIBLIOGRAPHIE

1. SAADOUN D, VAUTIER M, CACOUB P. Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *Circulation*, 2021;143:267-282.
2. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:338-347.
3. SAADOUN D, CASSOUX N, WECHSLER B *et al.* [Ocular manifestations of Behcet's disease]. *Rev Med Interne*, 2010;31:545-550.
4. NOEL N, BERNARD R, WECHSLER B *et al.* Long-term outcome of neuro-Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1306-1314.
5. DESBOIS AC, WECHSLER B, RESCHE-RIGON M *et al.* Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behcet's disease. *Arthritis Rheum*, 2012;64:2753-2760.
6. GERI G, TERRIER B, ROSENZWAIG M *et al.* Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behcet disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2011;128:655-664.
7. KONE-PAUT I, BARETE S, BODAGHI B *et al.* French recommendations for the management of Behcet's disease. *Orphanet J Rare Dis*, 2021;16(Suppl 1):352.
8. SAADOUN D, WECHSLER B, DESSEAUX K *et al.* Mortality in Behcet's disease. *Arthritis Rheum*, 2010;62:2806-2812.
9. HATEMI G, MAHR A, ISHIGATSUBO Y *et al.* Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet's Syndrome. *N Engl J Med*, 2019;381:1918-1928.
10. SAADOUN D. Behcet's disease: The French recommendations. *Rev Med Interne*, 2020;41:437-439.
11. HATEMI G, CHRISTENSEN R, BANG D *et al.* 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:808-818.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : consultant pour le laboratoire Amgen.

I Revues générales

Dermatite atopique et œil

RÉSUMÉ : L'arrivée de nouvelles thérapies dans la prise en charge de la dermatite atopique a entraîné une prise de conscience de la maladie dermatologique sur la surface oculaire chez de nombreux dermatologues.

Cette affection est effectivement responsable d'atteinte oculaire sévère avant même l'implication des thérapeutiques nécessaires à sa prise en charge. Cette situation de lien entre peau et œil se retrouve dans de nombreuses maladies dermatologiques. Dans le cas de la dermatite atopique, maladie et traitement vont être sources d'atteintes oculaires variées que nous allons aborder.



B. MORTEMOUSQUE
Cabinet d'Ophtalmologie Foch, BORDEAUX.

Comme de nombreuses affections dermatologiques, la dermatite atopique (DA) se voit souvent associée à des affections oculaires. Ces atteintes oculaires sont étroitement liées à la maladie ou représentent des complications en lien avec la thérapeutique. Il est donc important de les connaître pour mieux les identifier ou, en cas de phénomènes iatrogènes, de les prévenir au mieux.

Atteintes oculaires liées à la maladie

1. DGM et DA [1, 2]

Le meibum est produit par les glandes de Meibomius qui siègent au niveau des paupières supérieures et inférieures. Au nombre de 60 à 70 environ par œil, elles aboutissent au niveau du bord libre. Il s'agit en fait de glandes sébacées modifiées holocrines constituées chacune d'un canal principal vertical entouré d'acini. Ce meibum participe à la couche la plus superficielle du film lacrymal. Celle-ci a pour fonction de limiter l'évaporation des larmes, d'en favoriser l'étalement et le lissage afin d'améliorer la qualité de vision. Elle représente une barrière physicochimique à la contamination des larmes par le sébum et la sueur, par les particules et les agents infectieux.

L'appellation DGM (dysfonctionnement meibomien) signe toutes les anomalies de composition ou d'écoulement du meibum. Les terminologies "blépharite postérieure" ou "DGM" sont synonymiques dans la littérature. Cependant, ces deux termes n'ont pas la même signification. Une blépharite postérieure désigne une inflammation du bord libre palpébral dans sa partie postérieure. Les DGM n'en sont qu'une des étiologies. Ainsi, on distingue des mécanismes d'hypoexcrétion ou d'hyperexcrétion. En ce qui concerne les DGM dans les DA, le patient va souffrir le plus souvent d'hypoexcrétion par obstruction des méats des glandes (fig. 1).

Cette obstruction peut être liée à des mécanismes cicatriciels (obstruction des méats par kératinisation du bord libre



Fig. 1 : Obstruction des méats des glandes de Meibomius par kératinisation du bord libre palpébral sur DA.

liée à une inflammation chronique) ou non cicatriciels (modification de la composition du meibum rendant impossible son élimination par les canaux excréteurs). Il va donc être capital d'identifier le mécanisme en cause afin de proposer les meilleurs soins possibles. En effet, en cas d'obstruction cicatricielle, les soins des paupières et les massages palpébraux n'amélioreront en rien la symptomatologie du patient.

2. Statique palpébrale et DA [3]

En raison de l'eczéma siégeant au niveau des paupières, ces dernières s'en retrouvent très fréquemment épaissies. Cette augmentation de volume produit deux effets différents en fonction de la paupière considérée :

- l'épaississement de la paupière supérieure va entraîner un alourdissement de celle-ci et provoquer un ptosis ;
- la paupière inférieure, quant à elle, va avoir tendance, toujours en raison de son infiltration, à s'éverser (**fig. 2**).

Ce phénomène expose l'œil à deux conséquences :

- la première est une majoration de l'infiltration et une kératinisation de la conjonctive tarsale en raison de son exposition ;
- la seconde est un phénomène cicatriciel s'observant sur le versant cutané des paupières, majorant l'ectropion.

Dans la majorité des cas, un traitement médical permettra d'améliorer la situation, mais un geste chirurgical com-

plémentaire sera souvent nécessaire. Il devra être réalisé en dehors de tout épisode inflammatoire cutané.

3. Larmolement et DA [4]

Les patients souffrant de dermatite atopique se voient le plus souvent handicapés par un larmolement chronique. Ce dernier est la conséquence de plusieurs processus tant mécaniques qu'inflammatoires. Comme nous l'avons vu précédemment, la statique palpébrale est un élément clé de l'élimination des larmes. En cas d'ectropion, l'espace entre la face postérieure de la paupière et le globe oculaire se retrouve agrandi. Les larmes ont tendance à y stagner. De plus, le méat lacrymal inférieur n'est plus en contact, lui non plus, avec le globe oculaire. On notera souvent une obstruction des méats lacrymaux en cas de kératinisation du bord libre de la paupière (**fig. 3**). Cette situation va constituer un obstacle de plus à l'élimination lacrymale.

L'infiltration inflammatoire des paupières va également avoir pour effet de limiter, voire d'abolir les mouvements horizontaux de la paupière inférieure lors des clignements des yeux. Or, ce mouvement est indispensable à l'activation de la pompe lacrymale. En son absence, et en raison de l'ectropion, l'élimination du ménisque lacrymal ne pourra se faire que par débordement. Il en résultera un larmolement chronique et une majoration du processus irritatif dermatologique par l'écoulement des larmes sur les lésions d'eczéma pal-

pébral. Également, les processus inflammatoires associés de la conjonctive et de la cornée pourront majorer la fabrication de larmes et aggraver les écoulements.

4. Globe oculaire, conjonctive et DA [2]

Les atteintes oculaires associées à la DA ne sont pas que superficielles. Bien que ces dernières soient les plus fréquentes, elles ne sont pas les seules. La kérato-conjonctivite représente l'anomalie oculaire la plus souvent associée à l'affection cutanée. Comme son nom l'indique, il s'agit d'une atteinte de la conjonctive et de la cornée. C'est une affection rare puisqu'elle représente moins de 1 % de l'ensemble des patients souffrant de manifestations oculaires allergiques. Plus fréquemment rencontrée chez l'adulte jeune de sexe masculin, elle touche en moyenne entre 25 et 40 % des patients souffrant de DA. Bien que plus souvent rencontrée chez l'adulte, elle n'en est pas moins présente chez l'enfant.

Sa symptomatologie se caractérise par des épisodes de photophobie, de larmolement, de prurit oculaire important, le tout accompagné de sécrétions épaisses et abondantes. Comme nous l'avons vu précédemment, l'atteinte dermatologique pourra être responsable d'une madarose en raison des phénomènes de prurit fréquents et intenses. La conjonctive va être le théâtre de processus inflammatoires importants associant la présence de papilles géantes, de fibrose conjonctivale (**fig. 4**) et ou de symblépharons. Les manifestations ne



Fig. 2 : Ectropion de la paupière inférieure par épaississement palpébral.



Fig. 3 : Ectropion et obstruction du point lacrymal inférieur chez un porteur de DA.



Fig. 4 : Conjonctive de patient souffrant de kérato-conjonctivite associant papilles géantes et fibrose.

Revue générale

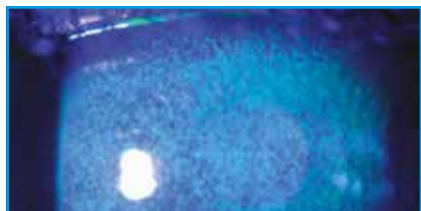


Fig. 5 : Image en fluorescence d'une kératite ponctuée superficielle.

vont pas s'arrêter à la conjonctive mais vont, dans plus de 75 % des cas, intéresser la cornée. Cette atteinte peut potentiellement mettre en jeu le pronostic visuel du patient.

Une kératite ponctuée superficielle fréquente (**fig. 5**) et/ou chronique peut être identifiée, se compliquant d'ulcérations de la cornée, d'opacification de celle-ci et parfois d'une insuffisance en cellules souches limbiques en raison du processus inflammatoire chronique. Cette insuffisance en cellules souches de l'épithélium cornéen va se traduire par une néovascularisation cornéenne. La cornée pourra également être le lieu d'une surinfection bactérienne (en raison des ulcérations épithéliales associées à la stagnation lacrymale et l'utilisation fréquente de traitement immunosuppresseur local), fongique et virale (herpès fréquemment associé) (**fig. 6**).

Les phénomènes de frottements itératifs, liés à un état de prurit oculaire fréquent, vont conduire à l'apparition, dans environ 15 % des cas, d'un kératocône (maladie ectasique de la cornée pouvant conduire à une greffe de celle-ci).

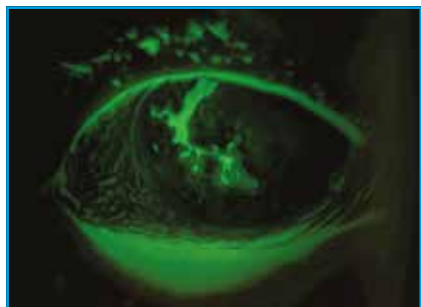


Fig. 6 : Image en fluorescence d'une kératite herpétique.

POINTS FORTS

- Les DA sont fréquemment associées à des atteintes ophtalmologiques.
- Les kératoconjunctivites atopiques sont des formes sévères d'atteintes de la surface oculaire pouvant mettre en jeu le pronostic visuel.
- Les corticoïdes ne sont pas nos amis malgré leur efficacité sur les kératoconjunctivites.
- Le tacrolimus pommade en application sur les paupières améliore aussi les signes conjonctivaux.
- L'arrêt du dupilumab en raison de la conjonctivite secondaire est rare.

D'autres atteintes oculaires sont à noter. Ainsi, l'altération du film lacrymal des patients, dont les manifestations seront celles d'une sécheresse oculaire malgré les larmoiements fréquents, est habituelle. La prévalence de la cataracte sous-capsulaire antérieure est relevée, qu'elle soit associée ou non à une cataracte sous-capsulaire postérieure iatrogène liée à l'utilisation régulière des corticoïdes. Enfin, en raison des frottements oculaires multiples et des micro-traumatismes de la base du vitré qu'ils induisent, les décollements de rétine seront également plus fréquents chez les patients souffrant de kératoconjunctivite du sujet atopique.

Traitements de la DA et iatrogénie oculaire

1. Les corticoïdes [5, 6]

Souvent utilisés dans les atteintes dermatologiques de la dermatite atopique, en particulier pour les eczémataux des paupières, les corticoïdes sont la principale cause de complications iatrogènes oculaires. Le risque de survenue de ces effets secondaires existe quelle que soit la voie d'admission (avec cependant un risque plus élevé en cas d'utilisation topique). Il augmentera avec le pouvoir glucocorticoïde de la molécule.

De même, le terrain joue un rôle important dans l'apparition des phénomènes iatrogènes. La cataracte en est probablement le plus connu. Son risque d'apparition est d'environ 10 à 15 %. Son délai d'apparition et sa rapidité d'évolution sont variables mais semblent directement liés à un phénomène de dose cumulée et de durée d'application. Tous les corticoïdes peuvent en provoquer l'apparition. L'opacité est observée classiquement en sous-capsulaire postérieure mais d'autres formes peuvent être relevées. La progression de l'opacification est lente et cesse habituellement à l'arrêt de la corticothérapie. Il est à noter que cette opacité peut apparaître à distance de l'utilisation de la corticothérapie. En raison de la baisse d'acuité visuelle importante qu'entraîne la localisation de l'opacification du cristallin, une prise en charge chirurgicale sera souvent nécessaire. Le pronostic visuel post-chirurgical de ces cataractes est bon à la condition qu'il ne soit pas associé à une hypertension oculaire (autres effets secondaires des corticoïdes).

Tout comme pour la cataracte, l'élévation de la pression intraoculaire peut être observée quel que soit le mode d'admission d'une corticothérapie. L'application topique reste cependant l'une des voies d'admission les plus responsables de complications en rai-

son des fortes concentrations de principes actifs observées. Cette montée de pression intraoculaire est liée à une résistance à l'évacuation de l'humeur aqueuse par des modifications mécaniques de la microstructure trabéculaire, par la facilitation de dépôts de matériel extracellulaire au niveau de ce trabéculum, par une inhibition des protéases et de la phagocytose des cellules du trabéculum. Le délai d'apparition de cette montée pressionnelle varie selon plusieurs facteurs dont la puissance et le dosage du corticoïde, la fréquence et la voie d'admission, la demi-vie du produit et sa vitesse de métabolisation, et l'existence ou non de pathologies oculaires concomitantes. Sa survenue est classiquement observée dans les 10 à 20 jours suivant le début du traitement mais peut apparaître beaucoup plus tardivement. Les valeurs pressionnelles peuvent être hautes, avec une atteinte possible du nerf optique conduisant à l'apparition d'un glaucome cortisonique.

Lors de l'utilisation d'une corticothérapie, 5 % de la population présenteraient des élévations de pression intraoculaire. Il est à noter que plusieurs facteurs de risque sont à connaître si l'on veut éviter cette iatrogénie. Ainsi, les patients souffrant de glaucome primitif à angle ouvert, les personnes âgées et les enfants, les sujets mélanodermes, les patients souffrant de connectivites ou de diabète de type I et, enfin, les myopes forts sont davantage exposés à la survenue de cette complication. En cas d'apparition, l'arrêt des corticoïdes va s'imposer, permettant dans la grande majorité des cas de rétablir une pression intraoculaire acceptable. Cependant, plusieurs patients vont garder une élévation pressionnelle devant conduire à la mise en place d'un traitement médical hypotonisant voire, dans de rares cas, à la réalisation d'une chirurgie du glaucome.

Les infections bactériennes virales et fongiques font également partie des effets iatrogènes de l'utilisation d'une corticothérapie. Le but de cette dernière étant de

diminuer la réponse immunitaire locale, il est facile de comprendre que de telles complications puissent apparaître. Pour les sujets souffrant de DA, la prévalence des affections herpétiques est supérieure à celle de la population générale. La corticothérapie, locale en particulier, est un facteur supplémentaire de réactivation virale. Ainsi, tout patient présentant un œil rouge devra être référencé à un ophtalmologiste avant qu'une corticothérapie soit mise en place ou si cette rougeur survient sous corticoïdes.

Pour finir, l'usage d'une corticothérapie peut également être responsable de complications chorioretiniennes. Celles-ci s'observent plutôt lors de l'utilisation de corticoïdes par voie systémique. L'anomalie la plus fréquente est l'apparition d'une chorioretinite séreuse centrale correspondant à un décollement séreux rétinien maculaire secondaire à des points de fuite de l'épithélium pigmentaire. Elle survient habituellement chez les sujets jeunes de sexe masculin et va avoir pour effet d'entraîner une baisse d'acuité visuelle et des métamorphopsies (déformations des images) le plus souvent unilatérales. Les hypothèses pathogéniques sont nombreuses sur l'accumulation du fluide sous-rétinien et cette complication reste rare mais doit être connue.

2. Dupilumab et œil [7-11]

En raison du nombre relativement important de patients ne répondant pas au traitement conventionnel de la DA, les biothérapies comme le dupilumab ont été mises sur le marché. Par son action anti-interleukine, cette biothérapie a montré une efficacité dans le traitement des sinusites chroniques, des asthmes sévères, de la polypose chronique et de la DA. Dans les études de phase II puis III et dans les études de vraie vie, des effets indésirables ophtalmologiques à type de conjonctivite ont été rapportés de façon plus importante dans les groupes de DA recevant le dupilumab par rapport au placebo. Ces manifestations oculaires

ont été rapportées dans les différentes études rétrospectives de vraie vie entre 11 et 38 %.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées, allant de la colonisation palpébrale par le *Demodex*, en passant par la raréfaction des cellules caliciformes et de la sécrétion de mucus permettant l'accroche lacrymale, par des modifications du niveau des IgE et des chimiokines, par l'augmentation de l'activité de ligand spécifique comme l'OX40, par l'augmentation du taux sanguin des polynucléaires jusqu'à l'implication des récepteurs IL4 de la conjonctive humaine dont l'inhibition pourrait réactiver certaines voies de l'inflammation.

Ces conjonctivites ont tendance à apparaître de façon plus marquée chez les patients aux antécédents de manifestations oculaires (conjonctivite ou kératoconjonctivite). Elles apparaissent classiquement dans les 4 premiers mois de prise. Elles vont prendre des formes évoquant la réactivation de manifestations atopiques (**fig. 7**). Elles peuvent être de localisation conjonctivale ou limbique. Elles peuvent également présenter un tableau de rougeur conjonctivale diffuse avec présence de follicules et papille simple sans atteinte cornéenne (**fig. 8**). En l'absence d'antécédents de conjonctivite chez les patients mis sous dupilumab, leur prévention passe par la prescription de larmes artificielles sans conservateur. En cas d'antécédent de manifestations oculaires associées à la DA, une consultation auprès d'un oph-

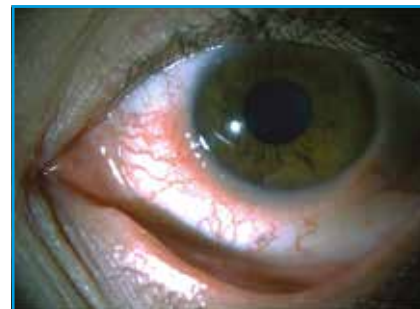


Fig. 7 : Réactivation d'une atteinte limbique de kératoconjonctivite atopique après injection de dupilumab.

■ Revues générales

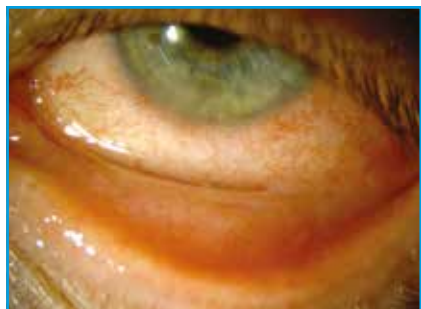


Fig. 8 : Conjonctivite "simple" post-injection de dupilumab.

talmologiste est préférable. Ces conjonctivites répondent habituellement aux traitements "immunomodulateurs" conjonctivaux comme les corticoïdes et la ciclosporine en collyre ou, en cas d'eczéma des paupières associé, à l'application de tacrolimus. Ces manifestations oculaires ne conduisent qu'exceptionnellement à l'arrêt du dupilumab.

■ Conclusion

La DA a permis de prendre conscience de l'association œil et peau. Cette intrication n'est pas limitée à cette maladie

rare mais elle est fréquemment présente dans de nombreuses affections cutanées. Ce lien entre les deux organes doit conduire à davantage de collaboration entre les deux disciplines afin d'offrir une meilleure prise en charge à nos patients communs.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOAN S, BREMOND-GIGNAC D, CASTELAIN M *et al.* Dysfonctionnements meibomiens et blépharites. In : Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T Eds. *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015 ; Elsevier : 213-228.
2. CHIAMBARETTA F, LAZREG S. Kérato-conjonctivite atopique. In: PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T Eds. *Surface oculaire*. Rapport SFO 2015 ; Elsevier : 253-258.
3. IMBERT P, LONGUEVILLE E. Ectropion. Chirurgie du regard. Elsevier, 2016 : 97-110.
4. BERNARD JA, RITLÉNG P, DUCASSE A *et al.* Physiologie de l'excrétion des larmes : les voies lacrymales. *EMC ophtalmo*, 2008 [21-020-B-10].
5. LEBRETON O, WEBER M. Complications ophtalmologiques des corticoïdes systémiques. *Rev Med Interne*, 2011;32: 506-512.
6. ABITBOL O, LACHKAR Y. Traitement corticoïdes et glaucome. *Réalités ophtalmologiques*, 2011;187:29-32.
7. SCHMUTZ JL. Risk of conjunctivitis associated with dupilumab (Dupixent®). *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:556-558.
8. UTINE CA, LI G, ASBELL P, PFLUGFELDER S *et al.* Ocular surface disease associated with dupilumab treatment for atopic diseases. *Ocul Surf*, 2021;19:151-156.
9. AKINLADE B, GUTTMAN-YASSKY E, DE BRUIN-WELLER M *et al.* Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol*, 2019;181:459-473.
10. AGNIHOTRI G, SHI K, LIO PA. A Clinician's Guide to the Recognition and Management of Dupilumab-Associated Conjunctivitis. *Drugs RD*, 2019;19:311-318.
11. WOLLENBERG A, ARIENS L, THURAU S *et al.* Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1778-1780.e1.

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

■ Revues générales

Actualités dans les dermatoses tropicales

RÉSUMÉ : Parmi les 17 maladies dites tropicales négligées considérées par l'OMS, 9 d'entre elles ont une présentation cutanée prédominante. Malgré un effort et des avancées considérables, ces maladies restent des fléaux mondiaux.

Depuis des décennies, seuls deux moyens thérapeutiques peuvent être considérés comme des avancées thérapeutiques significatives pour la leishmaniose cutanée : la miltéfosine et la thermothérapie. Les dernières recommandations de l'OMS publiées en 2018 uniformisent le traitement de la lèpre. Le Programme mondial de l'OMS vient d'être révisé dans le but d'éliminer la filariose lymphatique en tant que problème de santé publique dans 80 % des pays et d'éradiquer la dracunculose et le pian en 2030. Enfin, la moxidectine et le fosravuconazole constituent de nouveaux espoirs thérapeutiques respectivement pour la gale et les mycétomes fongiques.



M. MOKNI

Service de Dermatologie, Hôpital La Rabta, Tunis (Tunisie),
Laboratoire de recherche LR18SP01
"Infection et santé publique".

Les maladies tropicales sont, pour la plupart, considérées comme des affections négligées. C'est ce qui a poussé l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à établir une liste de 17 maladies considérées comme "maladies tropicales négligées" (MTN) afin de promouvoir une lutte internationale contre ces maladies. Parmi ces 17 maladies, une grande majorité d'entre elles affectent la peau et sont actuellement groupées sous le vocable "maladies cutanées tropicales négligées". Elles peuvent regrouper 9 maladies qui sont : la leishmaniose cutanée, la lèpre, l'ulcère de Buruli, l'onchocercose, la dracunculose, le pian, la filariose lymphatique, les mycétomes et, plus récemment, la gale.

L'Assemblée mondiale de la santé vient également de ratifier une feuille de route 2021-2030 pour lutter contre ces maladies [1] avec, entre autres, des objectifs généraux :

- diminution de 90 % des personnes ayant besoin d'intervention contre ces MTN ;

- diminution de 75 % des DALYs (*disability-adjusted life years*, ou espérance de vie corrigée de l'incapacité) reliées à ces MTN ;
- élimination d'au moins une MTN dans 100 pays ;
- éradication de 2 MTN (dracunculose et pian).

Des objectifs spécifiques à chaque maladie ont été également établis (**tableau I**).

■ Leishmaniose cutanée

La leishmaniose cutanée (LC) se présente généralement sous la forme d'une papule qui s'élargit en un nodule ou une plaque, qui finit par s'ulcérer et se recouvrir d'une croûte (**fig. 1**). Les espèces de *Leishmania* (L) causant les leishmanioses cutanées sont diverses :

- *L. (v) braziliensis*, *L. (v) guyanensis*, *L. (v) panamensis*, *L. (v) peruviana*, *L. (l) mexicana*, *L. (l) amazonensis* et *L. infantum* (*chagasi*) dans le Nouveau Monde ;
- *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* et *L. infantum* dans l'Ancien Monde.

Revue générale

Maladie	Indicateur	2020	2023	2025	2030
Objectif d'éradication					
Dracunculiasis	Nombre de pays certifiés sans transmission	187 (96 %)	189 (97 %)	191 (98 %)	194 (100 %)
Pian	Nombre de pays certifiés sans transmission	1 (1 %)	97 (50 %)	136 (70 %)	194 (100 %)
Objectif d'élimination (interruption de transmission)					
Lèpre	Nombre de pays avec 0 nouveau cas de lèpre autochtone	50 (26 %)	75 (39 %)	95 (49 %)	120 (62 %)
Onchocercose	Nombre de pays avec 0 nouveau cas de lèpre autochtone	4 (12 %)	5 (13 %)	8 (21 %)	12 (31 %)
Objectif d'élimination comme problème de santé publique					
Filaire lymphatique	Nombre de pays validés pour l'élimination en tant que problème de santé publique (défini comme une infection maintenue en dessous des seuils de l'enquête d'évaluation de la transmission pendant au moins 4 ans après l'arrêt de l'administration massive de médicaments ; disponibilité d'un ensemble de soins essentiels dans tous les domaines pour les patients connus)	17 (24 %)	23 (32 %)	34 (47 %)	58 (81 %)
Objectif de contrôle					
Ulcère de Buruli	Proportion de cas de catégorie III (stade tardif) au moment du diagnostic	30 %	< 22 %	< 18 %	< 10 %
Leishmaniose cutanée	Nombre de pays dans lesquels 85 % de tous les cas sont détectés et signalés, et 95 % des cas signalés sont traités	N/A	44 (51 %)	66 (76 %)	87 (100 %)
Mycétome et autres mycoses profondes	Nombre de pays dans lesquels le mycétome, la chromoblastomycose, la sporotrichose et/ou la paracoccidioïdomycose sont inclus dans les programmes de contrôle et les systèmes de surveillance nationaux	1	4	8	15
Gale	Nombre de pays ayant intégré la gestion de la gale dans le paquet des maladies couvertes par les programmes de soins	0	25 (13 %)	50 (26 %)	194 (100 %)

Tableau 1 : Impact des approches intégrées sur les objectifs spécifiques de maladies (traduction de l'anglais par l'auteur).



Fig. 1 : Leishmaniose cutanée.

Depuis une cinquantaine d'années, très peu de nouveaux moyens thérapeutiques ont été introduits dans la prise en charge de cette maladie malgré sa grande morbidité dans plusieurs pays à ressources limitées. Le traitement standard reste les sels d'antimoine qui présentent l'inconvénient d'une administration parentérale ou intralésionnelle et occasionnent des effets indésirables importants.

En plus de la cryothérapie, seuls deux moyens thérapeutiques importants peuvent être considérés comme des avancées significatives : la miltefosine et la thermothérapie. En tant que premier (et à ce jour le seul) agent oral reconnu comme ayant un indice thérapeutique favorable pour la LC, la miltefosine a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 2014 [2]. L'approbation était basée sur des études montrant une efficacité du médicament de 82 % (vs 38 % pour le placebo) contre *L. panamensis*, de 48 % (vs 20 % pour le placebo) contre *L. braziliensis*, et de 85 % et 67 % pour le *L. braziliensis* brésilien et le *L. guyanensis*, respectivement [2]. Il y a un avertissement pour l'utilisation pendant la grossesse et d'autres avertissements concernant

les effets sur la reproduction masculine observés chez les animaux, sur les reins et sur le foie.

Des études de laboratoire ont montré que les parasites *Leishmania* ne se multiplient pas dans les macrophages à des températures > 39 °C *in vitro*. La thermothérapie favorise la destruction des parasites par la chaleur associée à une contraction immédiate du collagène avec un remodelage des tissus. La thermothérapie était aussi efficace que les méthodes conventionnelles dans le traitement des petites lésions causées par *L. tropica* en utilisant un appareil portable générateur de champ de courant radiofréquence (RF) localisé (ThermoMed 1-8, Thermosurgery Technologies, Phoenix, Arizona) en Afghanistan [3].

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie

vous invite à voir ou revoir

EN DIFFÉRÉ la webconférence



Pso Actualités:

PASI 100, traitement au long cours et vaccination COVID

- Prise en charge au long cours du psoriasis :
pour qui ? pour quoi ?
Dominique Lons Danic – Paris
- PASI 100 : un nouvel objectif pour le médecin
et pour le patient
Ziad Reguiaï – Reims
- Prise en charge du patient psoriasique
à l'heure de la vaccination anti-COVID
Céline Girard – Montpellier



<https://pso.realites-dermatologiques.com>

Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical

avec le soutien institutionnel de LEO Pharma



Revue générale

D'autres études ont confirmé l'efficacité de cette technique dans la LC. La thérapie est efficace, relativement sûre et a l'avantage d'être appliquée en une seule session. Cependant, elle est contre-indiquée chez les porteurs de pacemaker et de prothèses métalliques. Elle présente également l'inconvénient majeur d'être douloureuse et de nécessiter une anesthésie locale.

Lèpre

La polychimiothérapie (PCT) est le pilier du traitement de la lèpre. Elle empêche la résistance à la dapsone, induit un déclin rapide de l'infectiosité et diminue le taux de récurrence [4]. Dans le cadre des stratégies centralisées de lutte contre la lèpre



Fig. 2 : Lèpre lépromateuse.

mises en place par l'OMS, les recommandations de 2018 comprennent une PCT uniforme pour les deux types de lèpre : la lèpre multibacillaire (MB) (fig. 2) et la lèpre paucibacillaire (PB) [5]. Les lignes directrices de l'OMS pour 2018 recommandent un traitement avec de la rifampicine, de la dapsone et de la clofazimine pour la lèpre paucibacillaire et la lèpre

multibacillaire pour une durée de 6 et 12 mois, respectivement (**tableau II**). Ce traitement reste valable en cas de grossesse, mais la dapsone n'est pas indiquée en cas d'allaitement. En cas de résistance à la rifampicine seule ou associée à la dapsone, un traitement de deuxième ligne doit être institué (**tableau III**).

L'OMS recommande également une chimioprophylaxie sous forme de dose unique de rifampicine pour les sujets contacts étroits adultes et les enfants > 2 ans [6].

Ulcère de Buruli

Avant 2005, la chirurgie était le pilier du traitement de l'ulcère de Buruli, nécessitant souvent une excision avec une marge cutanée saine de 1 à 2 cm de peau saine, suivie d'une greffe de peau. Une étude de preuve de principe au Ghana a montré l'efficacité de la combinaison de rifampicine orale 10 mg/kg plus streptomycine 15 mg/kg (par voie intramusculaire) pendant 8 semaines (RS8) pour traiter les ulcères de petite taille au stade précoce [7]. L'OMS a ensuite publié des directives provisoires pour ce RS8 comme traitement standard dans les pays à forte endémicité en Afrique.

Un traitement antimicrobien précoce donne d'excellents résultats, mais lorsque le traitement est retardé ou si la maladie est diagnostiquée tardivement la morbidité est grave avec un handicap permanent, une stigmatisation sociale, une perte de la productivité et des abandons scolaires.

Le RS8 s'est révélé efficace dans la guérison de toutes les formes de l'ulcère de Buruli et a conduit à une réduction du taux de récurrence. Cependant, les injections quotidiennes de streptomycine sont douloureuses, potentiellement toxiques et posent un problème d'observance. Des essais d'association de rifampicine et clarithromycine sont prometteurs [8].

Diagnostic	Population	Médicaments	Dose	Durée
Lèpre paucibacillaire	Adulte	Rifampicine Clofazimine Dapsone	600 mg/mois 300 mg/mois+150 mg/j 100 mg/j	6 mois
	Enfant	Rifampicine Clofazimine Dapsone	450 mg/mois 150 mg/mois+50 mg/j 50 mg/j	
Lèpre multibacillaire	Adulte	Rifampicine Clofazimine Dapsone	600 mg/mois 300 mg/mois+150 mg/j 100 mg/j	12 mois
	Enfant	Rifampicine Clofazimine Dapsone	450 mg/mois 150 mg/mois+50 mg/j 50 mg/j	

Tableau II : Régimes de traitement recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé.

Type de résistance	Traitement des 6 premiers mois	Dose	Traitement des 18 mois ultérieurs	Dose
Rifampicine	Ofloxacin Minocycline Clofazimine	400 mg/j 100 mg/j 50 mg/j	Ofloxacin ou Minocycline + clofazimine	400 mg/j 100 mg/j 50 mg/j
	Ofloxacin Clarithromycine Clofazimine	400 mg/j 500 mg/j 50 mg/j	Ofloxacin Clofazimine	400 mg/j 50 mg/j
Rifampicine et ofloxacin	Clarithromycine Minocycline Clofazimine	500 mg/j 100 mg/j 50 mg/j	Clarithromycine ou Minocycline + clofazimine	500 mg/j 100 mg/j 50 mg/j

Tableau III : Régimes de traitement recommandés pour la lèpre résistante aux médicaments par l'Organisation mondiale de la Santé.

■ Filariose lymphatique

La filariose lymphatique est causée par des vers parasites qui sont propagés par des moustiques vecteurs. Trois types de nématodes filaires causent la maladie, à savoir *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* et *Brugia timori*. Parmi ceux-ci, *W. bancrofti* est l'infection filarienne la plus répandue dans le monde, responsable d'environ 90 % des cas signalés. Elle est endémique dans une grande partie de l'Afrique subsaharienne, de l'Asie, de l'Amérique du Sud et de l'Amérique centrale, avec plus de 893 millions de personnes dans 49 pays considérés comme à risque.

Le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique vient d'être révisé par l'OMS dans le but d'éliminer la maladie en tant que problème de santé publique dans 80 % des pays en 2030 (**tableau I**) [1]. La stratégie de contrôle recommandée consiste à administrer annuellement des vermifuges à la population à risque, en utilisant une combinaison d'albendazole et d'ivermectine dans les zones co-endémiques avec l'onchocercose, et l'albendazole et la diéthylcarbamazine (DEC) ailleurs, et ce jusqu'à ce que les critères d'arrêt basés sur la prévalence de la maladie soient remplis [9]. Ensuite, la prévalence de la maladie est mesurée périodiquement pour déterminer si la transmission est interrompue.

■ Onchocercose

L'onchocercose est une infection parasitaire causée par le nématode filarien *Onchocerca volvulus* et transmise par les piqûres de mouches noires du genre *Simulium*, qui se reproduisent dans les rivières et les ruisseaux. L'impact du traitement de masse à l'ivermectine, complété par le contrôle des vecteurs dans certains pays, a changé la scène mondiale de l'onchocercose [10]. Des progrès ont été signalés dans l'élimination de l'onchocercose dans les pays d'Amé-

rique centrale et du Sud et dans certaines localités d'Afrique. L'objectif d'élimination dans les Amériques a été fixé à 2022, tandis que pour 12 pays d'Afrique il est prévu pour 2030.

Le fardeau mondial de l'onchocercose diminue progressivement et ne constitue plus un problème de santé publique dans certaines régions. Cependant, les programmes sont confrontés à toute une série de problèmes : transmission transfrontalière, outils de diagnostic, co-endémicité de la loa loa, personnel de santé limité en entomologie et maintien de l'enthousiasme chez les distributeurs de médicaments communautaires [10].

■ Dracunculose

La dracunculose, ou ver de guinée (VG), est causée par le nématode parasite *Dracunculus medinensis*. L'infection est acquise par la boisson de l'eau contaminée avec des cyclops contenant des larves de VG infectieuses. Environ 1 an après l'infection, le ver émerge à travers la peau des membres inférieurs, provoquant une grande douleur et des handicaps fonctionnels. Afin de soulager la douleur, les personnes malades plongent leurs membres dans les plans d'eau. Pendant ce temps, des milliers de larves mobiles sont relâchées dans l'eau, où elles sont consommées par des cyclops et se développent en larves infectieuses. Boire cette eau contaminée contenant ces larves perpétue le cycle de transmission.

Bien qu'il n'existe pas de médicament ou de vaccin efficace contre la maladie, la chaîne de transmission peut être efficacement prévenue par des mesures simples et rentables d'éducation sanitaire, et de traitement et filtration de l'eau [11]. Les décès dus à la dracunculose sont très rares, cependant elle entraîne un large éventail de problèmes physiques, sociaux et économiques. La maladie est généralement courante dans les zones rurales et isolées des pays

d'Afrique subsaharienne parmi les sociétés marginalisées.

Aujourd'hui, les derniers foyers de dracunculose se trouvent en Angola, en Éthiopie, au Mali, au Tchad et en République du Sud-Soudan. En outre, le Soudan et la République démocratique du Congo doivent encore être certifiés exempts de dracunculose. Le Programme mondial d'éradication du ver de Guinée a été lancé en 1980. Depuis, il a obtenu un succès considérable en réduisant la charge mondiale et le nombre de cas de maladie de VG de plus de 3,5 millions à seulement 19 cas humains en juin 2020 [11]. La feuille de route de l'OMS 2021-2030 vise à éradiquer la dracunculose d'ici 2030 [1].

■ Pian

Le pian, causé par le *Treponema pallidum subsp. pertenue*, est l'une des deux MTN actuellement ciblées pour une éradication mondiale par la feuille de route de l'OMS 2021-2030. Le pian est étroitement lié à la syphilis, mais il touche principalement les enfants vivant dans les communautés tropicales éloignées. Si elle n'est pas traitée, la maladie peut causer des lésions destructrices et défigurantes de la peau, des os et des tissus mous.

Entre 1952 et 1962, l'OMS et les Nations Unies ont mené une campagne mondiale conjointe pour éradiquer le pian. Plus de 300 millions de personnes ont été évaluées dans le cadre de la campagne et plus de 50 millions de personnes traitées en masse (MDA, *mass drug administration*) dans un effort monumental à l'époque. Cependant, ces efforts n'ont finalement pas été couronnés de succès. Après une réduction de la prévalence mondiale de 98 %, l'incidence de la maladie a rebondi dans un certain nombre de pays dans les années 1970. L'intérêt pour l'éradication du pian a ensuite décliné et la maladie a été retirée de l'agenda mondial de la santé.

Revue générale

L'intérêt pour l'éradication du pian a été relancé par une étude en Papouasie-Nouvelle-Guinée, qui a démontré qu'une dose orale unique d'azithromycine n'était pas inférieure à la dose intramusculaire de benzathine benzylpénicilline. L'OMS a élaboré une stratégie d'éradication du pian (stratégie de Morges) utilisant en MDA l'azithromycine dans les zones endémiques. Les premières évaluations de l'efficacité de l'azithromycine en MDA ont été menées dans le Pacifique et en Afrique de l'Ouest, et ont démontré l'impact considérable de la MDA sur la prévalence du pian. Cependant, malgré ces premiers succès, l'interruption de la transmission n'a pas été obtenue [12]. En outre, des résistances à l'azithromycine sont apparues dans l'étude pilote en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Bien qu'un traitement ultérieur à la benzathine benzylpénicilline ait été utilisé pour réussir à circonscrire cette épidémie, ces données mettent en évidence le risque d'apparition d'une résistance à l'azithromycine menaçant les efforts d'éradication du pian [13].

Enfin, il est également prouvé que les primates non humains sont aussi infectés par *Treponema pallidum subsp. pertenue*. Alors qu'il existe actuellement des preuves de transmission zoonotique, l'existence d'un éventuel réservoir animal met en évidence les défis qui peuvent émerger au cours d'une campagne d'éradication.

Mycétomes (fig. 3)

Les traitements actuels des mycétomes fongiques reposent essentiellement sur l'itraconazole, qui nécessite un traitement long et pas toujours efficace. Il requiert souvent l'association d'un traitement chirurgical mutilant. Le développement de nouvelles molécules étant très faible, l'espoir viendrait de la reconversion de molécules déjà existantes. Parmi les exemples de réorientation de médicaments pour l'eumycétome, le fosravuconazole fait actuellement l'objet d'une étude contrô-



Fig. 3 : Mycétome.

lée au Soudan [14]. Le fosravuconazole est un promédicament du ravuconazole qui a montré une bonne action *in vitro* contre *Madurella mycetomatis*.

Gale (fig. 4)

Le traitement de la gale commune repose sur l'application locale d'un acaricide ou un traitement oral à l'ivermectine. La plupart des patients se rétablissent avec une intervention médicale appropriée, cependant ils ont souvent besoin

POINTS FORTS

- La miltéfosine et la thermothérapie sont les seules nouvelles alternatives thérapeutiques de la leishmaniose cutanée.
- Les lignes directrices de l'OMS pour 2018 recommandent un traitement avec de la rifampicine, de la dapsone et de la clofazimine pour la lèpre paucibacillaire et la lèpre multibacillaire pour 6 et 12 mois, respectivement.
- L'association de rifampicine et clarithromycine dans le traitement de l'ulcère de Buruli est un espoir thérapeutique pour remplacer l'association rifampicine-streptomycine.
- La stratégie de contrôle recommandée consiste à administrer annuellement une combinaison d'albendazole et d'ivermectine dans les zones co-endémiques avec l'onchocercose, et l'albendazole et la diéthylcarbamazine (DEC) ailleurs.
- La feuille de route de l'OMS 2021-2030 vise à éradiquer la dracunculose et le pian d'ici 2030.
- La moxidectine et le fosravuconazole constituent de nouveaux espoirs thérapeutiques respectivement pour la gale et les mycétomes fongiques.



Fig. 4 : Gale.

de traitements multiples et/ou d'une combinaison de médicaments topiques et systémiques. Les principales limites des thérapies actuelles sont : le manque d'observance, les traitements répétés, une activité limitée contre les œufs et des demi-vies trop courtes pour couvrir la totalité des 14 jours du cycle de vie de l'acararien. De nouveaux espoirs thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

La moxidectine est membre de la famille de l'ivermectine, qui a été récemment développée et approuvée par la FDA pour le traitement de l'onchocercose. La moxidectine a un profil pharmacologique très intéressant : une absorption rapide, une grande distribution et une demi-vie beaucoup plus longue dans le plasma (et surtout dans la peau) que l'ivermectine, couvrant potentiellement tout le cycle de vie de l'acarien. Une étude clinique multicentrique de phase II est en cours en Australie et en France dans le but de développer la moxidectine comme un nouveau traitement à dose unique contre la gale [15].

BIBLIOGRAPHIE

1. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021–2030 WHO 2020. https://www.who.int/neglected_diseases/resources/who-ucn-ntd-2020.01/en/FDA
2. Impavido Label # 204684. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204684s000lbl.pdf
3. REITHINGER R, MOHSEN M, WAHID M *et al.* Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2005;40:1148-1155.
4. EICHELMANN K, GONZÁLEZ GONZÁLEZ SE, SALAS-ALANIS JC *et al.* Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*, 2013;104:554-563.
5. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf>
6. Leprosy/Hansen disease: Contact tracing and post-exposure prophylaxis. Technical guidance. WHO 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228073>
7. ETUAFUL S, CARBONNELLE B, GROSSET J *et al.* Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005;49:3182-3186.
8. PHILLIPS RO, ROBERT J, ABASS KM *et al.*; study team. Rifampicin and clarithromycin (extended release) *versus* rifampicin and streptomycin for limited Buruli ulcer lesions: a randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1259-1267.
9. COLLYER BS, IRVINE MA, HOLLINGSWORTH TD *et al.* Defining a prevalence level to describe the elimination of Lymphatic Filariasis (LF) transmission and designing monitoring & evaluating (M&E) programmes post the cessation of mass drug administration (MDA). *PLoS Negl Trop Dis*, 2020;14:e0008644.
10. LAKWO T, OGUTTU D, UKETY T *et al.* Onchocerciasis Elimination: Progress and Challenges. *Res Rep Trop Med*, 2020;11:81-95.
11. HOPKINS DR, WEISS AJ, ROY SL *et al.* Progress Toward Global Eradication of Dracunculiasis, January 2019-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020;69:1563-1568.
12. MITJÀ O, HOUINEI W, MOSES P *et al.* Mass treatment with single-dose azithromycin for yaws. *N Engl J Med*, 2015;372:703-710.
13. MITJÀ O, GODORNES C, HOUINEI W *et al.* Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study. *Lancet*, 2018;391:1599-1607.
14. ZIJLSTRA EE, VANDE SANDE WWJ, FAHALAH. Mycetoma: A Long Journey from Neglect. Reynolds T, editor. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016;10:e0004244.
15. BERNIGAUD C, FISCHER K, CHOSIDOW O. The Management of Scabies in the 21st Century: Past, Advances and Potentials. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00112.

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

I Revues générales

Actualités sur la maladie de Still de l'adulte

RÉSUMÉ : La maladie de Still de l'adulte (MSA), décrite initialement par Bywaters en 1971, est une pathologie systémique inflammatoire rare atteignant l'adulte jeune avec une prédominance féminine. Bien que son origine soit encore mal connue, sa physiopathologie implique une réaction du système immunitaire inné avec un rôle central des cytokines pro-inflammatoires IL1 β , IL6 et IL18.

La présentation clinique classique associe des pics fébriles vespéraux, des polyarthralgies et une éruption maculopapuleuse saumonée fugace concomitante de la fièvre. Des présentations cutanées atypiques et fixes sont également possibles, associées à un moins bon pronostic.

Le traitement est basé de façon empirique sur une corticothérapie et le méthotrexate. Plus récemment, les biothérapies telles que les anti-IL1 β et les anti-IL6 ont montré leur efficacité dans des études contrôlées.



E. ZUELGARAY, J.-D. BOUAZIZ
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

■ Immunopathogénie (fig. 1)

Les macrophages et les polynucléaires neutrophiles ont un rôle central dans la maladie de Still de l'adulte (MSA), comme en témoignent des taux sériques élevés de marqueur d'activation de ces deux lignées (IFN γ , M-CSF, IL8, CD64),

une surproduction de cytokines secrétées par la lignée macrophagique (TNF α , IL6, IL8, IL18) et la survenue possible d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM) [1]. Des dysfonctions de la voie de l'inflammasome NLRP3 sont également responsables d'une surproduction d'IL1 β [2].

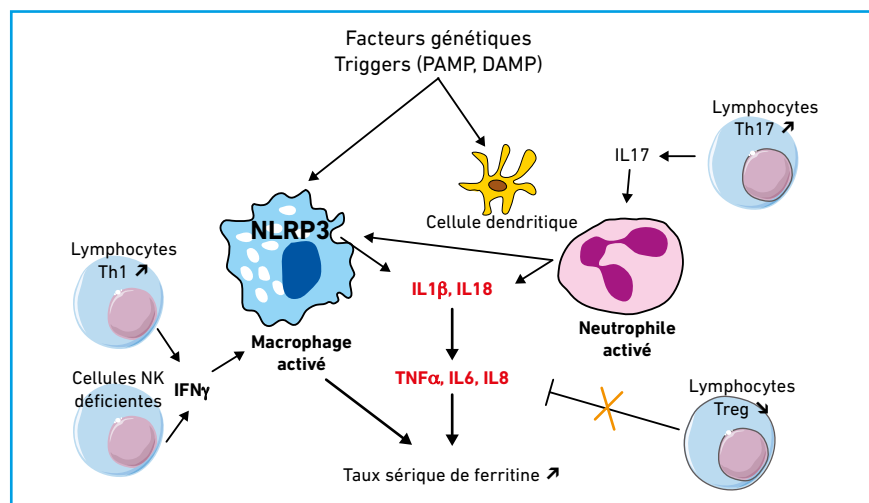


Fig. 1 : Immunopathogénie de la MSA.



réalités

thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

**Réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie,**

avec le soutien institutionnel d'**Eucerin**,
vous invite à voir ou revoir
EN DIFFÉRÉ la webconférence

Les prurits en questionS

- **Les prurits de l'enfant**
Dr Claire Abasq, Brest
- **Les prurits de l'adulte**
Dr Emilie Brenaut, Brest
- **Physiopathologie
et prise en charge des prurits**
Pr Laurent Misery, Brest

Eucerin®

<https://prurit.realites-dermatologiques.com>

Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical



Revue générale

Les lymphocytes T sont activés comme en témoignent des concentrations sanguines élevées de la sous-unité alpha du récepteur à l'IL2 et d'IFN γ . La forte production d'IFN γ par ces lymphocytes T est en faveur d'une polarisation Th1, stimulant alors les macrophages et les cellules NK [3]. On constate également des concentrations de lymphocytes Th17 plus élevées, responsables d'une production augmentée d'IL17, et une augmentation du taux de lymphocytes T γ/δ dans le sang de ces patients.

Manifestations cliniques

1. La fièvre

La MSA s'accompagne d'une fièvre inaugurale supérieure à 39 °C dans plus de 85 % des cas, évoluant par pic uni ou biquotidien à prédominance vespérale.

2. L'atteinte cutanée

● L'éruption maculopapuleuse saumonée fugace

L'atteinte cutanée se caractérise classiquement par une éruption maculeuse ou maculopapuleuse fugace, de couleur rose saumonée, souvent flagellée, non ou peu prurigineuse, prédominant au tronc et aux racines des membres (*fig. 2 et 3*) [4]. L'évolution est contemporaine des pics fébriles. La biopsie cutanée de ces lésions montre généralement un aspect aspécifique fait d'un infiltrat périvasculaire modéré du derme superficiel de



Fig. 2 : Éruption maculopapuleuse saumonée des cuisses au cours d'une MSA.



Fig. 3 : Éruption maculopapuleuse saumonée flagellée des bras au cours d'une MSA.

composition mixte incluant des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et des macrophages sous un épiderme normal.

● Les autres éruptions cutanées

D'autres types d'éruptions cutanées, se différenciant de l'éruption classique notamment par un caractère fixe et très prurigineux, sont cependant possibles (*fig. 4 et 5*) [5]. Ces lésions dites atypiques sont de séméiologie variable (urticaire, papules/plaques pigmentées, lésions lichénoïdes, lésions érythémato-squameuses, érythème en bande du dos des mains et des paupières supérieures "dermatomyosite-like"...) mais partagent des caractéristiques histologiques communes telles que des nécroses kératinocytaires de la partie superficielle de l'épiderme ainsi qu'un infiltrat inflammatoire dermique plus abondant et plus riche en polynucléaires neutrophiles [6].

Ces éruptions atteignent plus fréquemment le visage que l'éruption habituelle, avec laquelle elles peuvent être associées ou non. La présence de ce type d'érup-



Fig. 4 : Plaque érythémateuse et pigmentée fixe de la cuisse au cours d'une MSA.



Fig. 5 : Lésions lichénoïdes de la cheville au cours d'une MSA.

tion témoigne d'une réaction inflammatoire plus importante et d'une plus grande résistance au traitement [6].

3. L'atteinte articulaire

L'atteinte articulaire est caractérisée par des arthralgies et/ou des arthrites atteignant préférentiellement les poignets, les genoux et les chevilles, mais pouvant également atteindre les épaules, les coudes, les hanches et, dans les formes diffuses, les petites articulations, le rachis cervical et les articulations temporomandibulaires [7]. Les formes oligo- et polyarticulaires sont plus fréquentes que les formes monoarticulaires.

Dans les formes articulaires chroniques, des destructions articulaires peuvent survenir sous la forme d'une destruction érosive des grosses articulations, d'une ankylose non érosive des articulations intracarpiennes et carpo-métacarpiennes ou d'une atteinte érosive des interphalangiennes distales [8].

4. Les autres symptômes

Hormis cette triade clinique évocatrice, d'autres manifestations cliniques peuvent survenir telles qu'une pharyngite, une splénomégalie, des adénopathies, une hépatomégalie, des myalgies. Plus rarement, une péricardite, une pleurésie, une pneumopathie, des douleurs abdominales ou une myocardite peuvent survenir.

■ Critères diagnostiques

Les marqueurs biologiques de la MSA sont relatifs à la nature inflammatoire de la maladie et non spécifiques, tels que des taux de protéine C réactive et de la vitesse de sédimentation augmentés, une anémie inflammatoire, une thrombocytose, une hypoalbuminémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, un taux de ferritine élevé, avec une fraction glycosylée effondrée souvent inférieure à 20 %. Les examens histologiques sont aspécifiques mais peuvent se révéler utiles afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

Ainsi, en l'absence de marqueur spécifique, le diagnostic de MSA reste un diagnostic d'élimination. Il convient d'éliminer toute autre cause pouvant se présenter comme une MSA, en particulier une hémopathie maligne, certaines infections bactériennes ou virales, et certaines maladies auto-immunes comme le lupus cutané-articulaire ou systémique.

Le diagnostic de MSA est basé sur différentes classifications établies à partir d'études rétrospectives de patients. La plus utilisée est la classification de

Critères majeurs	● Fièvre > 39° d'une durée ≥ 1 semaine ● Arthralgie ou arthrite ≥ 2 semaines ● Éruption cutanée typique de couleur saumonée non prurigineuse ● Leucocytose ≥ 10 000/mm³ avec granulocytes ≥ 80 %
Critère mineurs	● Gorge irritée ● Lymphadénopathie ● Splénomégalie ● Tests de la fonction hépatique anormaux ● Tests négatifs pour les anticorps antinucléaires et le facteur rhumatoïde
Critères d'exclusion	● Infection ● Malignité ● Autre maladie rhumatismale
Diagnostic d'apparition de la maladie de Still à l'âge adulte si ≥ 5 critères sont présents avec ≥ 2 critères majeurs et aucun critère d'exclusion.	

Tableau I : Critères de classification de Yamaguchi *et al.* (1992) [9].

Critères majeurs
● Pics de fièvre ≥ 39° ● Arthralgie ● Éruption cutanée transitoire ● Gorge irritée ● Cellules polymorphonucléaires ≥ 80 % ● Ferritine glycosylée
Critères mineurs
● Éruption maculopapuleuse ● Leucocytose ≥ 10 000/mm³
Le diagnostic nécessite ≥ 4 critères majeurs ou 3 critères majeurs + 2 critères mineurs.

Tableau II : Critères de classification de Fautrel *et al.* (2002) [10].

Yamaguchi qui semble être la plus sensible (93,5 %) (**tableau I**) [9]. Une classification plus récente établie par Fautrel, sans critères d'exclusion et prenant en compte le taux de ferritine glycosylée, permet une sensibilité de 80,6 % et une spécificité de 98,5 % (**tableau II**) [10].

■ Évolution et complications

On peut communément distinguer deux formes de présentation :

– une forme systémique regroupant les formes monocycliques (une seule poussée unique) et polycycliques (plusieurs poussées entrecoupées de périodes de rémission) associant une présentation initiale bruyante (fièvre élevée, sérites, cytolyse hépatique), des complications systémiques et un SAM fréquents ;

– une forme articulaire chronique associant un tableau initial moins bruyant, des complications systémiques et un SAM moins fréquents mais la présence d'arthrites destructrices engageant le pronostic fonctionnel [11].

Ces deux formes relèveraient d'un profil cytokinique différent avec une activation macrophagique majeure et une forte production d'IL1β, d'IL18 et d'IFNγ dans la forme systémique alors que la forme articulaire chronique serait secondaire à la production d'IL6, de TNFα et d'IL17 [12].

Les complications graves possibles incluent un SAM, une myocardite, une tamponnade, une endocardite, une hépatite fulminante, une microangiopathie thrombotique et une coagulation

Revue générale

POINTS FORTS

- La physiopathologie de la MSA est centrée par une activation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles associée à la surproduction de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1 β , IL6, IL8, IL18).
- L'atteinte cutanée classique est une éruption maculopapuleuse peu prurigineuse. Des éruptions atypiques, fixes et prurigineuses, sont possibles et associées à un moins bon pronostic.
- Le pronostic vital peut être engagé en cas d'atteinte viscérale grave.
- Le traitement est basé de façon empirique sur une corticothérapie, l'émergence de biothérapies ciblant spécifiquement les cytokines impliquées offre de nouvelles armes thérapeutiques.

intravasculaire disséminée. Comme dans tout syndrome auto-inflammatoire chronique, l'apparition d'une amylose AA est possible.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de la MSA est principalement basé sur les résultats d'études rétrospectives, de cas rapportés ou de petites séries, bien que de nouvelles biothérapies ciblant les cytokines centrales impliquées dans la MSA ont dorénavant montré leur efficacité dans des études contrôlées, représentant de nouvelles options thérapeutiques.

1. AINS et corticothérapie

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) restent le traitement de première intention pour les formes mineures avec atteinte articulaire. Un recours aux corticoïdes est néanmoins nécessaire dans près de 90 % des cas. Ils sont utilisés à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/jour et entraînent une réponse rapide et spectaculaire.

2. Synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (DMARDs)

Les formes chroniques et corticodépendantes nécessitent un traitement à but d'épargne cortisonique. Le méthotrexate

est l'immunosuppresseur le plus utilisé dans la MSA. Son efficacité, notamment sur les formes articulaires chroniques, est basée sur les résultats d'études rétrospectives [13]. La ciclosporine semble avoir des résultats équivalents [14]. Des cas isolés de réponse à la D-pénicillamine, à l'azathioprine, au mycophénolate mofétil, au thalidomide, au tacrolimus et au léflunomide en association à la chloroquine ont été rapportés.

3. Biothérapies

L'émergence de nouvelles biothérapies qui ciblent spécifiquement les cytokines impliquées dans la MSA a révolutionné son traitement ces dernières années.

● Anti-TNF α

Les anti-TNF α ont montré une certaine efficacité dans de petites séries rétrospectives, à la fois sur les symptômes articulaires et systémiques [15]. Parmi les différentes molécules, l'infliximab (3-5 mg/kg/8 semaines) semble être le plus efficace, notamment sur les formes systémiques.

● Anti-IL1 β

L'anakinra (100 mg/jour) a montré une efficacité supérieure aux DMARDs dans une étude contrôlée, principalement sur

les formes systémiques mais également sur les symptômes articulaires [16]. Les rechutes à l'arrêt sont fréquentes, nécessitant une décroissance progressive des doses. De plus, l'anakinra semble également trouver sa place dans les atteintes sévères de MSA, notamment les SAM et les myocardites, en association aux corticoïdes à forte dose.

Le canakinumab (4 mg/kg/4 semaines) a montré son efficacité contre placebo dans une étude contrôlée de phase II [17]. Il est également connu pour son efficacité dans l'arthrite juvénile idiopathique qui s'apparente à la MSA chez l'enfant.

L'anakinra et le canakinumab bénéficient actuellement d'une AMM dans la MSA.

● Anti-IL6

Le tocilizumab (8 mg/kg/2 semaines) a montré son efficacité contre placebo dans une étude contrôlée [18]. Une méta-analyse réalisée en 2018 portant sur 147 patients mettait également en avant son efficacité avec un profil de tolérance acceptable [19].

● Anti-IL18

De nouvelles molécules à l'étude pourraient constituer des alternatives thérapeutiques, en particulier le Tadekinig alpha, bloquant l'action de l'IL18, qui a montré son efficacité dans un essai de phase II européen avec une tolérance acceptable [20].

Conclusion

Le choix thérapeutique doit être basé sur la présentation clinique. Une forme mineure pourra être traitée par des AINS dans un premier temps, relayés par une corticothérapie en cas d'échec. Des traitements à visée d'épargne cortisonique doivent être discutés en cas de formes chroniques : on s'orientera préférentiellement vers le méthotrexate pour les formes articulaires ou les anti-IL1 pour les

formes systémiques. Le tocilizumab peut également être discuté dans les formes réfractaires. Enfin, les formes sévères nécessitent une corticothérapie à forte dose intraveineuse, une association précoce avec l'anakinra semble bénéfique.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHEN DY, LAN JL, LIN FJ *et al.* Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *J Rheumatol*, 2004;31:2189-2198.
2. HSIEH CW, CHEN YM, LIN CC *et al.* Elevated Expression of the NLRP3 Inflammasome and Its Correlation with Disease Activity in Adult-onset Still Disease. *J Rheumatol*, 2017;44:1142-1150.
3. CHEN DY, LAN JL, LIN FJ *et al.* Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2004;63:1300-1306.
4. WOUTERS JM, VAN DE PUTTE LB. Adult-onset Still's disease; clinical and laboratory features, treatment and progress of 45 cases. *Q J Med*, 1986;61:1055-1065.
5. LEE JYY, HSU CK, LIU MF *et al.* Evanescent and persistent pruritic eruptions of adult-onset still disease: a clinical and pathologic study of 36 patients. *Semin Arthritis Rheum*, 2012; 42:317-326.
6. ZUELGARAY E, BATTISTELLA M, SALLÉ DE CHOU C *et al.* Increased severity and epidermal alterations in persistent versus evanescent skin lesions in adult-onset Still disease. *J Am Acad Dermatol*, 2018;79:969-971.
7. POUCHOT J, SAMPALIS JS, BEAUDET F *et al.* Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* (Baltimore), 1991; 70:118-136.
8. MAHFOUDHI M, SHIMI R, TURKI S *et al.* Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset Still's disease. *Pan Afr Med J*, 2015;22:77.
9. YAMAGUCHI M, OHTA A, TSUNEMATSU T *et al.* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1992;19:424-430.
10. FAUTREL B, ZING E, GOLMARD JL *et al.* Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine* (Baltimore), 2002;81:194-200.
11. GERFAUD-VALENTIN M, MAUCORT-BOULCH D, HOT A *et al.* Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine* (Baltimore), 2014;93:91-99.
12. CANNA SW. Editorial: interferon- γ : friend or foe in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's Disease? *Arthritis Rheumatol*, 2014;66:1072-1076.
13. FAUTREL B, BORGET C, ROZENBERG S *et al.* Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *J Rheumatol*, 1999;26:373-378.
14. FRANCHINI S, DAGNA L, SALVO F *et al.* Efficacy of traditional and biologic agents in different clinical phenotypes of adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum*, 2010;62:2530-2535.
15. FAUTREL B, SIBILIA J, MARIETTE X *et al.* Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis*, 2005;64:262-266.
16. NORDSTRÖM D, KNIGHT A, LUUKKAINEN R *et al.* Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*, 2012; 39:2008-2011.
17. KEDOR C, LISTING J, ZERNICKE J *et al.* Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:1090-1097.
18. KANEKO Y, KAMEDA H, IKEDA K *et al.* Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1720-1729.
19. MA Y, WU M, ZHANG X *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab with inhibition of interleukin-6 in adult-onset Still's disease: A meta-analysis. *Mod Rheumatol*, 2018;28:849-857.
20. GABAY C, FAUTREL B, RECH J *et al.* Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:840-847.

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

Avis favorable du CHMP pour Klisyri® (tirbanibuline) dans la kératose actinique

Klisyri est un nouvel inhibiteur de microtubules, indiqué pour le traitement topique de la kératose actinique (KA), qui agit par un mécanisme d'action antiprolifératif sélectif.

L'avis favorable s'appuie sur les résultats de deux essais cliniques pivots de phase III démontrant la disparition complète des lésions de kératose actinique au 57^e jour dans les zones traitées du visage ou du cuir chevelu chez un nombre de patients significativement plus élevé que dans le groupe placebo, ainsi qu'un bon profil de tolérance.

La tirbanibuline est administrée en protocole court d'une application uni-quotidienne pendant 5 jours.

J.N.

D'après un communiqué de presse d'Almirall.

I Revues générales

Patients “corticophobes” : quelles réponses rationnelles peuvent donner les dermatologues ?

RÉSUMÉ : Expliquer ne suffit pas : il faut pouvoir déconstruire des schémas anciens pour pouvoir en accepter de nouveaux. Il faut s’aimer un peu pour avoir envie de se faire du bien. L’alliance thérapeutique est une rencontre entre l’émotionnel et le rationnel. La corticophobie est l’un des obstacles à cette rencontre. La meilleure réponse est l’attitude éducationnelle, à promouvoir en consultation individuelle et à ne pas réserver uniquement aux programmes hospitaliers.



M. BOURREL-BOUTTAZ
Cabinet de Dermatologie, CHAMBÉRY.

Aborder la corticophobie sans l’intégrer dans les autres raisons de la non-adhésion est un risque d’échec global [1]. L’éducation thérapeutique a bien montré qu’aborder le patient dans la globalité de ses difficultés face à la maladie permettait de renouer plus facilement la confiance vis-à-vis du dermocorticoïde lui-même.

Quelles différences entre une carte du monde vue par un Français et celle vue par un Australien ? Chacun place son pays au centre de la carte (*fig. 1*) ! Ce petit jeu permet facilement de comprendre que nous sommes tous au centre de notre monde

et que chacun d’entre nous a un monde différent de celui du voisin. Il en est ainsi pour parler de la corticophobie. Il faut aller à la rencontre du patient dans son monde, car affirmer un discours scientifique sans tenir compte des “savoirs et du monde” du patient ne sera pas efficace.

■ Plusieurs principes de base

Il existe trois grands principes :

- le soignant ne doit pas être corticophobe lui-même ;
- le patient a toujours raison même quand il a tort car ce sont ses raisons ;

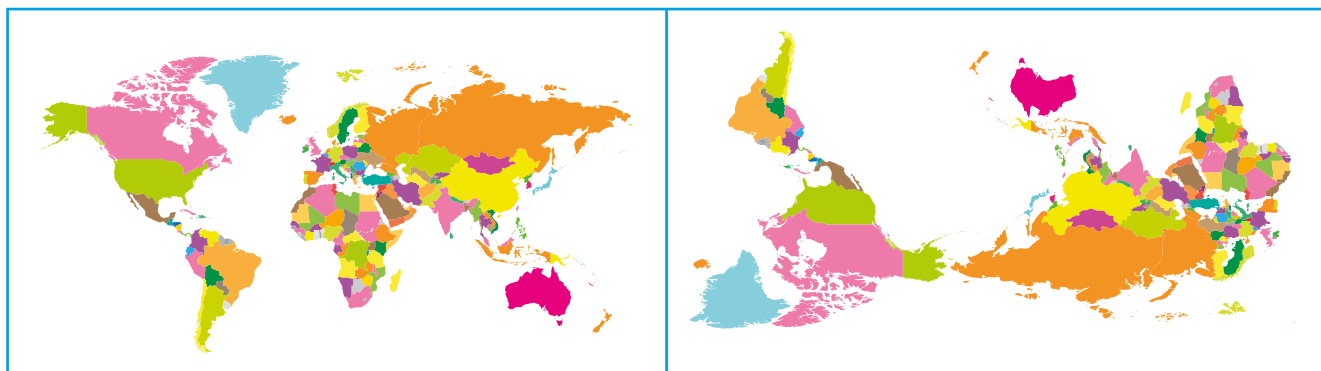


Fig. 1 : Le monde vue par un Français... et par un Australien !

1. Les CC passent dans le sang :	☐ Pas du tout d'accord	☐ Pas vraiment d'accord	☐ Presque d'accord	☐ Tout à fait d'accord
2. Les CC favorisent les infections :	☐ Pas du tout d'accord	☐ Pas vraiment d'accord	☐ Presque d'accord	☐ Tout à fait d'accord
3. Les CC font grossir :	☐ Pas du tout d'accord	☐ Pas vraiment d'accord	☐ Presque d'accord	☐ Tout à fait d'accord
4. Les CC abîment la peau :	☐ Pas du tout d'accord	☐ Pas vraiment d'accord	☐ Presque d'accord	☐ Tout à fait d'accord
5. Les CC ont des effets sur ma santé future :	☐ Pas du tout d'accord	☐ Pas vraiment d'accord	☐ Presque d'accord	☐ Tout à fait d'accord
6. Les CC favorisent l'asthme :	☐ Pas du tout d'accord	☐ Pas vraiment d'accord	☐ Presque d'accord	☐ Tout à fait d'accord
7. Je n'en connais pas les effets secondaires mais j'ai peur des CC :	☐ Pas du tout d'accord	☐ Pas vraiment d'accord	☐ Presque d'accord	☐ Tout à fait d'accord
8. J'ai peur d'utiliser une dose de crème trop importante :	☐ Jamais	☐ Parfois	☐ Souvent	☐ Toujours
9. J'ai peur d'en mettre sur certaines zones où la peau est plus fine comme les paupières :	☐ Très rarement, jamais	☐ Parfois	☐ Souvent	☐ Toujours
10. Je me traite le plus tard possible :	☐ Jamais	☐ Parfois	☐ Souvent	☐ Toujours
11. Je me traite le moins longtemps possible :	☐ Jamais	☐ Parfois	☐ Souvent	☐ Toujours
12. J'ai besoin d'être rassuré vis-à-vis du traitement par CC :	☐ Jamais	☐ Parfois	☐ Souvent	☐ Toujours



Fig. 2: La peau atopique est "trouée" comme une passoire.

● **Le manque de connaissances**

- il ne connaît pas sa maladie;
- il n'a pas compris la logique du traitement;
- il ne connaît pas les trois critères qui définissent une crise;
- il ne connaît pas les dangers de ne pas traiter;
- il confond chronique et incurable.

● **Il a des préjugés :**

- c'est dans la tête;
- ce n'est pas une maladie;
- il doit bien y avoir une cause;
- c'est allergique;
- ça ne sert à rien de traiter, ça revient tout le temps;
- le traitement est plus dangereux que la maladie;
- c'est le mal qui doit sortir.

● **Il n'est pas motivé**

- effondrement de l'estime de soi;

Tableau I: TOPICOP pour tester la corticophobie [3]. CC: corticoïdes.

– le refus du patient d'employer la cortisone dépasse largement la peur de la molécule elle-même.

>>> **Principe 1**

Pour comprendre la corticophobie du soignant [2], testez-vous sur le TOPICOP (tableau I) comme si vous aviez besoin

d'un dermocorticoïde pour vous-même. La corticophobie est franche au-dessus de 16.

>>> **Principes 2 et 3 :** Les raisons du patient concernant le refus des soins. Trois grands chapitres sont concernés :

- le patient manque de connaissances;
- le patient a des préjugés;
- le patient manque de motivation.

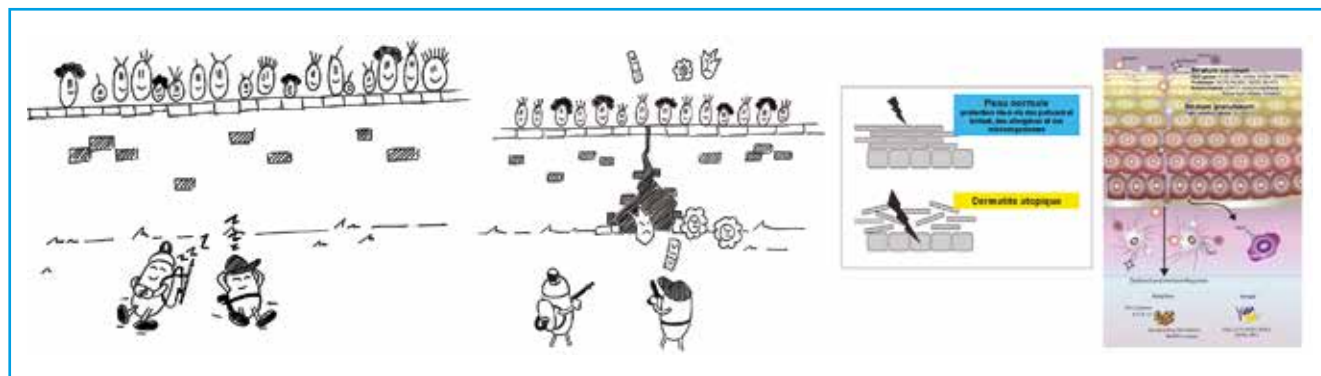


Fig. 3: Modélisation de la peau atopique en mode BD et en schéma. Dessin de Eric Van Wetter.

Revue générale

Questionnaire d'attitude éducationnelle

- | | |
|--|---|
| 1. Avez-vous demandé au patient s'il connaît les 3 types d'eczéma ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 2. Avez-vous demandé au patient l'origine de sa dermatite atopique (DA) ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 3. Avez-vous demandé au patient s'il sait comment fonctionne sa peau dans la DA ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 4. Avez-vous demandé au patient de quoi il a peur avec les dermocorticoïdes ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 5. Avez-vous demandé d'où viennent les idées qu'il a sur la maladie et le traitement ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 6. Avez-vous des outils pour expliquer au patient comment fonctionne sa peau ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 7. Avez-vous fait le geste d'appliquer l'émollient ou le dermocorticoïde devant le patient ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 8. Avez-vous demandé au patient de faire le geste devant vous ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 9. Avez-vous cherché si des obstacles dans la famille s'opposent à la prise en charge ? | ☐ Oui ☐ Non |
| 10. Avez-vous demandé au patient si se faire prendre en photo lui pose problème ? | ☐ Oui ☐ Non |

Voici les réponses :

Question 1 : expliquer la différence entre l'eczéma allergique, l'eczéma atopique et l'eczéma irritatif.

Question 2 : elle est épigénétique, interaction de l'environnement sur le codage des gènes [5].

Question 3 : elle est poreuse, par défaut de fabrication du ciment interkératinocytaire (**fig. 2**).

Question 4 : demander au patient d'énoncer les peurs et reproches entendus ou son vécu sur le dermocorticoïde (DC) [6].

Question 5 : cela permet de voir le circuit qu'a fait le patient (magnétiseur, homéopathe, acupuncteur, naturopathe) et de lui demander ce qu'il en a retiré.

Question 6 : en visuel: faire un dessin de la peau poreuse en mode bande dessinée (**fig. 3**, outil utilisé en éducation thérapeutique à Lyon Sud); en kinesthésique: jetez votre crayon sur le bureau (la peau est intacte) puis jetez-le par terre (la peau est trouée) et demandez au patient de ramasser votre crayon (le patient joue le rôle du système immunitaire).

Questions 7 et 8 : demander d'abord au patient de faire le geste puis faites-le vous-même. Jouez à la coccinelle (des petits tas d'émollient) ou au zèbre (grande trainée d'émollient) pour étaler l'émollient avec un enfant.

Question 9 : il peut être intéressant de savoir si un membre de la famille s'oppose au traitement et, dans ce cas, de lui proposer de venir aussi en consultation pour en parler ensemble.

Question 10 : la DA peut impacter l'estime de soi de l'enfant ou de l'adulte. Se laisser prendre en photo ou non est révélateur de ce type d'impact [7, 8].

Tableau II : Questionnaire d'attitude éducationnelle.

- perte de confiance dans les soignants, les soins;
- perte de confiance en lui.

Il faut s'aimer un peu pour prendre soin de soi !

Aller à la rencontre du patient, c'est d'abord le laisser s'exprimer, mais souvent le discours se limite à : "Ça gratte et le docteur Untel m'a donné de la cortisone, ça ne sert à rien !" En réalité, le patient en "sait" beaucoup plus, mais il ne le sait pas. Voici donc quelques questions de base pour l'aider à parler.

Ce questionnaire faisait office de pré-quiz à l'atelier sur l'attitude éducationnelle dans la DA présenté aux JDP 2019 (**tableau II**) [4].

Définir un objectif dans la vraie vie

Une fois la rencontre effectuée avec le patient au travers de toutes ces questions, une fois l'alliance thérapeutique rétablie, avant d'écrire l'ordonnance, il faut définir un objectif, un critère qui appartient à la vraie vie du patient et qui

servira d'ores et déjà de motivation et d'évaluation [9] : *Qu'est qui te ferait plaisir : rejouer au foot, retourner à la piscine, dormir sans te gratter ?* ; *"Comment se passe votre sexualité ?"* ; *"Comment ça se passe pour mettre vos bagues ?"* ... C'est au patient de se projeter dans son principe de plaisir.

L'ordonnance : aborder la corticophobie

À ce moment-là seulement peut arriver la phase de négociation sur la place du dermocorticoïde et l'éventuelle corticophobie du patient : c'est la réponse à la question 4 (**tableau II**).

Vous avez déjà écrit les réponses du patient, c'est le moment d'argumenter en essayant le plus souvent possible de créditer les dires du patient. Par exemple :

– *la cortisone donne des vergetures* : oui, vous avez raison, quand on en met trop ;
 – *la cortisone fait grossir* : oui, vous avez raison, quand on la prend en comprimés ;
 – *la cortisone ne traite rien, ça revient tout le temps* : oui, vous avez raison, elle ne traite que l'inflammation mais ne dit rien du facteur déclenchant de l'inflammation, c'est au médecin et au patient de réfléchir ensemble pour trouver le facteur déclenchant ;

– *la cortisone passe dans le sang* : oui, sur une peau normale, mais pas sur une peau inflammatoire. L'inflammation détruit la molécule de la cortisone tandis que la cortisone éteint l'inflammation, ce sont deux systèmes qui se neutralisent, mais tout dépend de la dose ;

– *la cortisone abîme la peau* : oui, vous avez dû voir des photos épouvantables sur internet, ce sont des malades très différents de vous. Il s'agit de la pemphigoïde bulleuse, une maladie parfois mortelle, donc effectivement 4 tubes de cortisone par jour pendant des semaines abîment la peau mais ils sauvent la vie de ces patients ;

– *on peut devenir dépendant* : oui, sur une peau normale, les femmes africaines se servent du dermocorticoïde pour

décolorer leur peau et c'est sur elles que la plupart des effets négatifs sont décrits. Sur le visage, il s'agit de rosacée. C'est un mésusage du médicament [10].

Quand tous les arguments seront partagés et expliqués, terminez par le site de l'Agence française de lutte contre le dopage (AFLD) qui reconnaît la cortisone comme un dopant quand elle est administrée par voie orale et injectable, mais pas en local sur une prescription justifiée par une maladie inflammatoire bien sûr [11].

L'ordonnance : une écriture partagée

Concernant le dermocorticoïde, plusieurs notions doivent apparaître sur l'ordonnance :

>>> La dose

“Pas assez, vous ne serez pas efficace, trop vous ne serez pas plus efficace mais vous risquez les effets secondaires. Donc : quelle est la bonne dose ?”

Réponse : l'unité phalange [12]. Faites le geste vous-même (fig. 4).

Demandez alors au patient de :

- compter lui-même sur sa peau le nombre de paumes de mains qu'il doit traiter ;
- diviser par 2 pour avoir le nombre d'unités phalanges à appliquer par jour ;
- compter ensuite le nombre de tubes nécessaires sachant qu'un tube de 30 g contient 60 unités phalanges.

Inscrivez alors la posologie du **dermocorticoïde en unité phalange** sur l'ordonnance. Ajoutez la mention “à renouveler pour plusieurs mois”, ce qui permettra ainsi au patient de faire du stock chez lui et de pouvoir traiter au plus vite quand la crise reprendra.

Mais encore faut-il savoir identifier une crise...

>>> Les critères de la crise (tableau III)

Voilà une raison très fréquente d'un retard de l'application du dermocorticoïde et d'un arrêt trop rapide : ne pas savoir identifier “la crise”. Très souvent, le patient définit la crise quand c'est pire qu'avant et qu'il ne peut plus rien faire.

Une crise : c'est quand c'est rouge, ou quand ça gratte, ou quand c'est rugueux.

Inscrivez-le sur l'ordonnance, cela permet aussi de lutter contre la corticophobie des pharmaciens. Le patient arrête quand les trois critères ont disparu. L'eczéma est un incendie, c'est plus facile d'éteindre un mégot qui fume qu'une forêt qui brûle.

Critères de la crise	Le patient	Le médecin
	● Quand c'est invivable ● Quand je ne dors plus ● Quand il y a du sang dans le lit	● Quand c'est rouge ● Quand ça gratte ● Quand c'est rugueux

Tableau III.

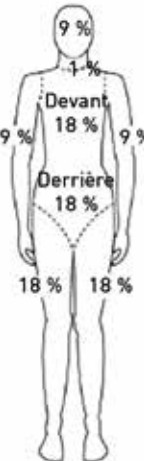
Calcul de la surface cutanée atteinte						
Unité phalange 						
		Tête et cou	Membre supérieur et main	Membre inférieur et pied	Tronc (face antérieure)	Tronc (face postérieure) et fesses
 Unité phalange 9 % 1 % Devant 18 % Derrière 18 % 18 % 18 % 9 % 9 % Tronc : ● face antérieure : 18 % ● face postérieure : 18 % Membre supérieur : ● face antérieure : 4,5 % ● face postérieure : 4,5 % Membre inférieur : ● face antérieure : 9 % ● face postérieure : 9 %		Unités phalanges adultes nécessaires au traitement				
Âge						
3 à 6 mois		1	1	1,5	1	1,5
1 à 2 ans		1,5	1,5	2	2	3
3 à 5 ans		1,5	2	3	3	3,5
6 à 10 ans		2	2,5	4,5	3,5	5
12 ans		2,5	4	7	5	7
Adultes		2,5	4	8	7	7

Fig. 4 : L'unité phalange : la dernière phalange de l'index pour la surface de deux paumes de main (DC goulot large).

Revue générale

>>> Les zones oubliées

Les grandes oubliées sont la zone génitale et les paupières. Il convient de les traiter avec un dermocorticoïde adapté à l'épaisseur de la peau. C'est l'occasion d'expliquer les différentes classes de puissance du dermocorticoïde.

>>> La durée

La durée du traitement s'entend jusqu'à extinction des trois critères de la crise. Mais cela sous-entend aussi que :

- le patient part avec un rendez-vous de contrôle car il n'est pas question de le laisser avec trois tubes de DC par jour pendant 1 an ;
- toute ordonnance inscrivant une limite dans le temps est vouée à l'échec : une plaque lichénifiée par le frottement mettra beaucoup plus de temps à disparaître que celle due à des erreurs d'hygiène ;
- la meilleure sécurité du patient, c'est la disponibilité du dermatologue.

>>> Le soleil

Beaucoup pensent (surtout les pharmaciens) que l'exposition solaire est interdite en cas d'utilisation de DC. De nombreux patients préfèrent alors arrêter le DC plutôt que de se priver de soleil. D'où des poussées importantes sous l'effet de la sueur et la conviction que le DC les empêche de vivre.

Pour les rassurer, évoquez le fait :

- que les ultraviolets sont un traitement "naturel" de la peau inflammatoire, qu'ils ont raison d'aller au soleil, tout en respectant les règles habituelles de prudence ;
- qu'il s'agit chez les pharmaciens d'une double prudence : les UV sont

mauvais pour la peau, la cortisone c'est mauvais pour la peau, donc on évite l'association des deux, ce qui n'a aucun sens scientifique.

Faites alors apparaître sur l'ordonnance, la mention "*L'application du DC est possible au soleil*".

>>> Les plaies et crevasses

Le patient a lu sur la notice du DC que celui-ci ne doit pas être appliqué sur une plaie. Il risque alors de ne pas en mettre sur les stries de grattage à vif et sur les crevasses car il va les interpréter comme étant des "plaies". À nous d'anticiper le problème de vocabulaire et de bien rassurer le patient en lui expliquant qu'il ne s'agit que de DA justifiant d'être traitée comme le reste.

>>> L'âge

Il est commun d'entendre que le bébé et le nourrisson sont trop petits pour être traités. Faites apparaître sur l'ordonnance que le bébé **doit** être traité et non peut être traité.

POINTS FORTS

Cet article vous propose d'agir concrètement en 4 étapes :

- Tester votre propre corticophobie.
- Aller à la recherche du "savoir" du patient.
- Expliquer de façon simple et imagée comment fonctionne la peau atopique.
- Montrer, par le geste réalisé sur votre doigt, quelle est la bonne dose du DC.

Concernant l'émollient, les erreurs de manipulation alimentent beaucoup de réticences vis-à-vis du dermocorticoïde, le patient n'ayant pas compris l'intérêt complémentaire de l'un et de l'autre. L'émollient bouche les trous de la peau atopique, le DC traite l'inflammation.

La dosimétrie de l'émollient doit donc aussi figurer sur l'ordonnance : l'idéal est 30 g par jour, soit 900 g par mois ! Demandez combien de temps dure le flacon de baume de 400 mL. Il n'est pas rare que la réponse soit 3 mois, ce qui revient à être complètement inefficace. Il faut donc écrire : "**Le flacon de 400 mL doit être fini dans le mois, au minimum**" (pour un adulte).

Il est indispensable d'étaler l'émollient sur le corps entier (et donc aussi visage, paupière, zone génitale). Il faut ajouter par-dessus le DC sur les zones atteintes, selon la règle de l'unité phalangette.

L'erreur la plus fréquente est l'absence de soins quand tout va bien, puis l'application d'un émollent en cas de crise d'eczéma, or tous les émollents piquent sur une peau inflammatoire, ce qui retarde d'autant l'application du dermocorticoïde car le patient va chercher un autre émollent. Faut-il d'abord mettre le DC puis l'émollent, ou l'inverse, ou l'un le matin et l'autre le soir ? Les avis divergent, laissez le patient choisir ce qui est le plus simple pour lui.

5 outils proposés pour lutter contre la corticophobie

- TOPICOP pour tester sa propre corticophobie (**tableau I**)
- Questionnaire pour tester les savoirs du patient (**tableau II**)
- Une passoire pour visualiser l'anomalie de la barrière cutanée (**fig. 2**)
- Un dessin et un schéma pour faire comprendre la dynamique de la peau atopique (**fig. 3**)
- L'unité phalangette pour rassurer sur la posologie nécessaire et suffisante (**fig. 4**)

■ Conclusion

Aborder la corticophobie de façon frontale par un discours scientifique, c'est prendre le risque de ne pas être entendu. Sous l'influence des réseaux sociaux est en train de naître une nouvelle citoyenneté qui remet en cause l'autorité de la compétence [13]. Il faut donc aller rencontrer le patient dans son "monde" tout en restant maître du discours et de la pédagogie employés.

BIBLIOGRAPHIE

1. CONSOLI SG. Réflexions sur la non-observance. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:S1-S32.
2. LAMBRECHTS L, GILISSEN L, MORREN MA. Topical Corticosteroid Phobia Among Healthcare Professionals Using the TOPICOP Score. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:1004-1008.
3. BOURRELBOUTTAZ M, CHAVIGNY JM, VERDU V. Améliorer l'observance du patient par l'attitude éducationnelle: application à la dermatite atopique. Atelier JDP 2019.
4. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique>
5. AUBERT H, BABAROT S. Non-adhésion et corticothérapie. *Ann Dermatol Venereol*, 2012;139:S7-S12.
6. LEE S, SHIN A. Association of atopic dermatitis with depressive symptoms and suicidal behaviors among adolescents in Korea: the 2013 Korean Youth Risk Behavior Survey. *BMC Psychiatry*, 2017.
7. DLQI disponible sur le site de la SFD: <https://www.sfdermato.org/pour-la-pratique/scores-et-echelles.html>
8. GOLAY A, LAGGER G, GIORDAN A. *Comment motiver le patient à changer?* Ed. Maloine, 2009.
9. HAJAR T, LESHEM YA, HANIFIN JM *et al.*; the National Eczema Association Task Force. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:541-549.e2.
10. Agence nationale contre le dopage : <https://www.afld.fr/>
11. LONG CC, FINLAY AY. The finger-tip unit--a new practical measure. *Clin Exp Dermatol*, 1991;16:444-447.
12. STALDER JF, AUBERT H, ANTHOINE E *et al.* Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score. *Allergy*, 2017;72:1713-1719.
13. MERKLÉ P. Sociologie des réseaux sociaux. Éd? La Découverte (coll. Repères), 2016.

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

Lancement de la gamme RELIFE

RELIFE, du groupe Menarini, décline deux nouvelles gammes de produits : Definisse Filler (gels de comblement à base d'acide hyaluronique) et Definisse Threads (fils tenseurs résorbables). Ces deux gammes de solutions complètes, uniques et complémentaires permettent de prendre en charge la majeure partie des indications, pour tous les âges.

RELIFE s'inscrit dans une vision holistique de la démarche esthétique, qui s'attache à prendre en charge un visage dans sa globalité. Concrètement, RELIFE permet au praticien de mettre en œuvre, avec une grande finesse d'exécution, la réponse qu'il souhaite apporter au patient en faisant appel à différents produits et techniques mis au point par le même laboratoire et conçus pour agir en synergie, ce qui est un gage de résultat optimal.

Les produits Definisse Core Filler + lidocaïne, Definisse Restore Filler + lidocaïne et Definisse Touch Filler + lidocaïne sont des dispositifs médicaux de classe III.

Les produits Definisse Ancrage Threads, Definisse Double Needle Threads (12 et 23 cm) et Definisse Free Floating Threads (12 et 23,2 cm) sont des dispositifs médicaux chirurgicaux d'origine synthétique, résorbables, de classe III et portent, au titre de cette réglementation, le marquage CE 0373.

D'après un communiqué de presse du laboratoire RELIFE.

■ Immunologie pour le praticien

Les cellules présentatrices d'antigènes (II) : les macrophages



O. DEREURE

Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER ;
Inserm U1058.

■ Généralités

Le système monocytes/macrophages – qui comprend les monocytes circulants, leurs précurseurs médullaires et les macrophages tissulaires présents dans pratiquement tous les tissus notamment d'origine mésenchymateuse – représente la seconde grande catégorie de cellules présentatrices d'antigènes. Mais les fonctions de ces cellules sont en réalité multiples et ne se limitent pas à la simple fonction de présentation au système immunitaire adaptatif.

Ainsi, ce système particulièrement complexe participe à la défense contre les microorganismes pathogènes en intervenant dans l'immunité innée (phagocytose et destruction directe des pathogènes après stimulation par des "sensors" spécifiques membranaires ou intracellulaires dont font partie les *Toll like receptors* et qui reconnaissent directement des "motifs" moléculaires pathogènes) et adaptative (présentation des antigènes aux lymphocytes dans le contexte du

complexe majeur d'histocompatibilité HLA après leur transformation, notamment par "découpage" enzymatique des antigènes trop complexes). Il est également impliqué dans de nombreux processus physiologiques intervenant dans l'homéostasie des tissus (remodelage tissulaire – notamment osseux, mammaire –, cicatrisation par le biais de la production de facteurs de croissance angiogènes et agissant sur les fibroblastes), le développement et joue un rôle complexe dans la physiopathologie tumorale.

Les macrophages ont une fonction de "sentinelles" sur les régions frontières de l'organisme (poumon et peau notamment), en échantillonnant en permanence l'environnement à la recherche de signaux pathogènes. Ils jouent un rôle de première ligne d'alerte en reconnaissant divers motifs bactériens conservés et ubiquitaires tels que les lipopolysaccharides (LPS). Ce système, véritable Janus physio (patho) logique, joue enfin un rôle, encore en cours de décryptage, dans de nombreux processus pathologiques (maladies inflammatoires chroniques, infections chroniques, athéromatose et tumeurs).

Contrairement à une idée répandue, les macrophages tissulaires ne dérivent en réalité qu'assez peu des monocytes sanguins au cours de l'âge adulte. D'origine myéloïde, ils colonisent en effet très tôt dans la vie les différents tissus où ils peuvent d'ailleurs prendre parfois des aspects très spécifiques pour jouer un rôle hautement spécialisé, telles les cellules de Kupffer du foie et les cellules de la microglie qui représentent respectivement 5 à 10 % du poids du foie et jusqu'à 15 % du poids du cerveau. Ils s'y maintiennent ensuite probablement

par auto-renouvellement sur une durée de vie totale assez prolongée (souvent de plusieurs années).

■ Polarisation des macrophages

Monocytes circulants et macrophages tissulaires remplissent donc de très nombreuses fonctions, assez hétérogènes et parfois antagonistes. Ces fonctions ont été formalisées par le biais de la description de deux "pôles" principaux d'activité des macrophages, appelés M1 et M2 même si cette modalisation a ses limites car, d'une part, la polarisation des macrophages peut changer avec le temps en fonction des influences extérieures et notamment du microenvironnement et, d'autre part, certaines cellules peuvent avoir des comportements intermédiaires entre les deux pôles d'activité sous la forme d'un continuum où la même cellule peut prendre, à différents temps, différents profils fonctionnels empruntant à l'une et l'autre des fonctions "polaires".

Schématiquement, le "pôle" M1 est dévolu à la promotion de la réponse inflammatoire, bactéricide et tumoricide, et déclenche une réponse immunitaire adaptative de type Th1. Le "pôle" M2, quant à lui, est plutôt actif dans la phagocytose des débris endogènes (tissulaires post-agression) ou exogènes et la promotion de la cicatrisation. Il réduit la réponse inflammatoire et l'activité de l'immunité adaptative TH1 au profit d'une réponse TH2, ce qui peut avoir des conséquences délétères, en particulier pour l'immunité antitumorale.

Macrophages M1 et M2 diffèrent en termes de récepteurs membranaires, de

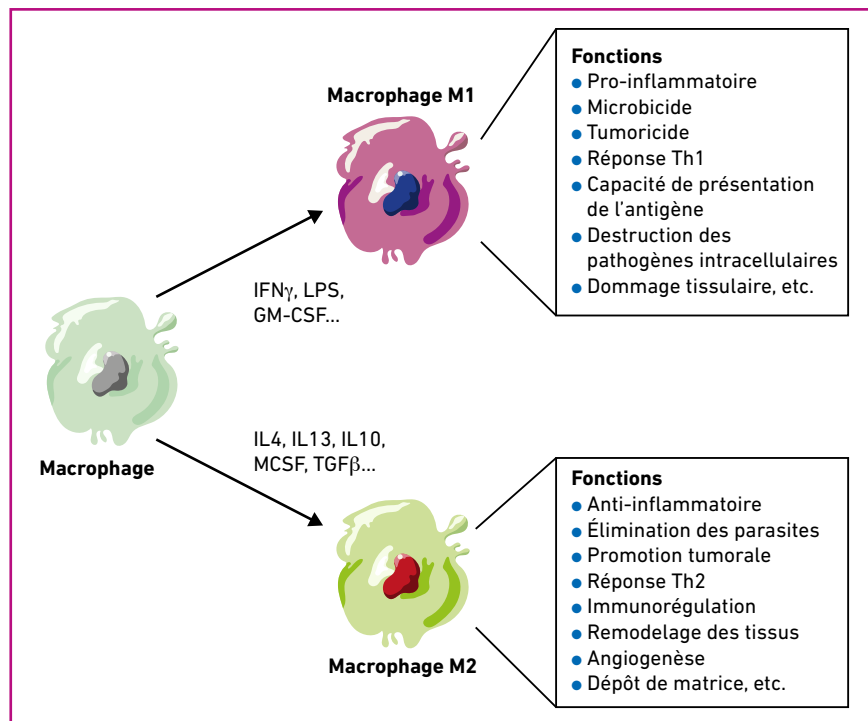


Fig. 1 : Polarisation des macrophages : fonctions des macrophages M1 et M2. LPS : lipopolysaccharides ; GM-CSF : granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ; MCSF : macrophage colony-stimulating factor.

synthèse de cytokines et d'activité fonctionnelle. Par exemple, la polarisation M1 est associée à l'expression membranaire de molécules activant la réponse immunitaire adaptative, telles que le CD80, et à la synthèse de cytokines/chimiokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma ou le *Tumor necrosis factor* (TNF). Les macrophages M2, quant à eux, incluent au moins trois sous-populations : les macrophages M2a induits par l'interleukine (IL) 4 et l'IL13, les macrophages M2b induits par les complexes immuns circulants ou les ligands du récepteur à l'IL1, et les macrophages M2c induits par l'IL10, le TGF β et les glucocorticoïdes (**fig. 1**).

La polarisation des monocytes paraît nettement moins affirmée que celle des macrophages (ce qui est probablement lié à leur présence transitoire dans le courant sanguin) et les études transcriptomiques ont d'ailleurs montré que les profils de réponse sont différents de ceux des macrophages tissulaires. Plus

récemment, certains auteurs ont proposé une nouvelle classification en trois sous-catégories : macrophages activés par la voie "classique" (TNF et interféron gamma), macrophages de la cicatrisation et macrophages régulateurs.

La polarisation M1 survient en particulier au cours des infections aiguës, à la phase précoce de l'infection, et nécessite un double signal fourni par l'agent infectieux (tel le LPS) et un élément de la réponse de l'hôte (tels l'IFN γ ou le TNF) sinon la polarisation des macrophages reste plutôt de type M2, nettement moins microbicide. Les macrophages M1 libèrent de grandes quantités de TNF α , d'IL12 et d'IL23, ce qui, d'une part, favorise la réponse inflammatoire par les cellules Th1 et Th17 et, d'autre part, contribue à recruter davantage de macrophages M1 sous la forme d'une boucle auto-entretenue.

L'activité germicide des macrophages M1 est liée à une stimulation de cer-

tains enzymes comme l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS), qui produit un radical libre, le monoxyde d'azote, et la NADPH oxydase (NOX). Toutefois, cette polarisation doit être temporaire, finement régulée par des cytokines. En effet, une polarisation M1 peut se révéler délétère quand elle est trop forte et/ou trop prolongée, aboutissant à des dégâts tissulaires, notamment dans le contexte de la forme extrême de cette suractivité induite : le syndrome d'activation macrophagique, qui peut aboutir à une défaillance polyviscérale de l'hôte et peut également être lié à la présence d'une tumeur solide ou d'une hémopathie, à la prise d'un traitement ou encore à la conjonction des deux en cas de libération antigénique excessive.

À l'inverse, différentes bactéries pathogènes, notamment à développement intracellulaire, essaient d'échapper à la pression immunitaire en s'opposant à la polarisation M1 et/ou en favorisant une polarisation M2, ce qui aboutit à la persistance de l'infection bactérienne. Ainsi, il est admis que l'évolution chronique de certaines maladies infectieuses serait en réalité liée à la "reprogrammation" en profil M2 des macrophages, qui ont alors une activité microbicide plus faible.

■ Macrophages et tumeurs

L'identification de macrophages associés aux tumeurs (*Tumor-associated macrophages*, TAM) est ancienne et l'infiltration par les TAM est le plus souvent associée à un moins bon pronostic, surtout si les macrophages sont présents dans le stroma tumoral et pas au sein des agrégats de cellules tumorales, mais ce n'est peut-être pas vrai dans tous les cas (meilleur pronostic des cancers bronchiques non à petites cellules ?). Les mécanismes sous-jacents commencent à être mieux compris, ce qui met ces cellules au centre du développement récent de nouveaux moyens thérapeutiques. Il semble d'ailleurs que les macrophages

I Immunologie pour le praticien

M2 soient plutôt en cause, notamment en favorisant la production d'un stroma bien vascularisé alimentant la tumeur par la sécrétion de facteurs de croissance dont certains peuvent également avoir un impact direct sur les cellules tumorales.

Mais d'autres mécanismes sont aussi en cause telle l'induction d'une résistance à la chimiothérapie, par exemple par une réparation tissulaire inadéquate des lésions induites par les cytostatiques, ou en protégeant directement les cellules

souches tumorales de l'effet des cytostatiques, par exemple par l'induction des cathepsines B et S. Certains cytostatiques pourraient également déplacer la polarisation des macrophages intra-tumoraux vers un phénotype M2 plutôt "protecteur" de la tumeur en induisant la production par les cellules tumorales de facteurs stimulant le passage à ce phénotype. Enfin, un effet de "compétition" biologique avec les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques effecteurs à activité antitumorale n'est pas exclu.

La mise en évidence de ces liens entre macrophages, pronostic des tumeurs et activité/résistance des cytostatiques a entraîné un fort intérêt pour des stratégies ciblant les macrophages dans les maladies tumorales. Ainsi, différentes approches plus ou moins spécifiques ont été développées. Elles sont basées notamment sur la déplétion des TAM de cellules de type M2 ou, à l'inverse, sur l'activation des fonctions tumoricides des macrophages de type M1 grâce à différentes manipulations cytokiniques.

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

L'axe intestin-peau



S. BÉCHAUX
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Comme l'intestin, la peau est une interface entre l'organisme et le milieu extérieur. Ces deux organes exercent une fonction de barrière essentielle à l'homéostasie. Ils forment les premières lignes de défense du système immunitaire (SI) avec un réseau vasculaire dense et une innervation riche leur conférant des rôles cruciaux dans l'immunité et le système neuroendocrine. Il existe une intime connexion bidirectionnelle entre l'intestin et la peau. La santé gastro-intestinale est reliée à l'homéostasie cutanée : on parle dès lors de l'axe intestin-peau. En cas de dermatose, l'intestin perméable (*leaky gut*) et la peau perméable (*leaky skin*) sont deux barrières essentielles devenues poreuses. L'augmentation de la perméabilité de l'épiderme et de la barrière intestinale est due aux interactions augmentées des allergènes et des pathogènes avec les récepteurs inflammatoires des cellules immunitaires [1].

La contribution du microbiote intestinal (MI) a été identifiée dans des pathologies cutanées telles que l'acné, la dermatite atopique (DA), le psoriasis et la rosacée [2].

De nouvelles perspectives thérapeutiques émergent en dermatologie avec des interventions nutritionnelles, des prébiotiques et des probiotiques. En effet, les probiotiques *per os* sont utiles non seulement pour une meilleure santé digestive mais aussi pour la prise en charge de maladies inflammatoires. Nous en apportons la preuve par des études cliniques récentes qui élargissent notre arsenal thérapeutique en dermatologie.

■ Le microbiome intestinal

Le rôle du MI, en tant que déterminant important de la santé humaine et des maladies, a émergé en recherche médicale. Un déséquilibre dans la balance du MI est impliqué dans l'obésité, le diabète de type 2, l'atopie et les maladies inflammatoires intestinales ; les mécanismes biochimiques sont connus. Les relations entre le MI et son rôle potentiel dans la pathogénie des dermatoses constituent un domaine de recherche que l'on commence seulement à comprendre [2].

L'intestin fournit la résidence pour une vaste communauté de bactéries avec leur génome et leurs métabolites nommés le microbiome intestinal. À la fois dans l'intestin et la peau, un équilibre harmonieux dans leur microbiote est important pour maintenir l'homéostasie. Le microbiome fournit de grands bénéfices à l'hôte, comme l'éducation du système immunitaire, la protection contre les pathogènes, la décomposition des métabolites et la maintenance d'une barrière fonctionnelle [1].

La peau et l'intestin ont beaucoup de similitudes, ne serait-ce qu'anatomiquement entre les jonctions serrées des entérocytes et celles des kératinocytes. Il reste à comprendre comment la peau et

l'intestin communiquent et influencent leur santé réciproque. Ils opèrent comme des organes neuro-immuno-endocrines et participent à une communication essentielle avec le système nerveux, le SI et le système endocrine.

C'était en 1930, il y a déjà 91 ans, que Stokes et Pillsbury évoquaient pour la première fois l'axe cerveau-intestin, attribuant la dépression à un MI altéré, faisant le lit des maladies de peau inflammatoires.

■ Le microbiome cutané

Le microbiote cutané (MC) comprend la totalité des microorganismes à la fois à la surface et dans la peau. On a retrouvé des bactéries commensales dans les annexes cutanées (glandes sudorales et sébacées) ainsi que dans le derme, voire dans l'hypoderme. Ce MC comporte des germes permanents et transitoires avec de grandes variations interpersonnelles et temporelles [3].

Quatre phyla prédominent, à savoir *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* et *Bacteroidetes*. Les trois principaux genres sont les *Corynebacteria*, *Propionibacteria* et *Staphylococci*.

Le microbiote varie selon trois micro-environnements de la peau :

- les zones humides, dans lesquelles on retrouve des *Corynebacteria* et des *Staphylococci* ;
- les zones grasses, où se concentrent plutôt des *Propionibacteria* ;
- les zones sèches, qui abritent une population mixte.

Beaucoup de conditions cutanées sont associées à un déséquilibre du microbiome cutané.

Micronutrition et médecine fonctionnelle

Mode de communication de l'intestin vers la peau

L'intestin communique avec la peau de plusieurs manières :

● L'absorption des nutriments a un effet direct sur la peau

La prise de caroténoïdes est corrélée à une couleur jaune-orangé de la peau et la supplémentation en bêta-carotène a été étudiée dans la prévention des coups de soleil. Par ailleurs, la prise orale de vitamine E peut être délivrée dans la peau, spécialement à travers les glandes sébacées.

● L'absorption des nutriments stimule un changement hormonal

Les protéines de lait sont associées à une augmentation de la sécrétion d'insuline et seraient responsables des poussées d'acné. L'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1) active les glandes sébacées à produire plus de médiateurs inflammatoires et de sébum, déclenchant une aggravation de l'acné. Par ailleurs, la consommation de carbohydrates raffinés (glucides) avec un index glycémique (IG) élevé peut accroître la concentration d'IGF-1 et augmenter le risque acnéique [4].

● L'influence du MI sur le système immunitaire

Le MI interagit avec le SI et éduque les cellules T régulatrices, conduisant à une inflammation n'importe où dans le corps. Elles semblent jouer un rôle important dans les maladies de peau inflammatoires et les maladies auto-immunes.

● La modulation du microbiome intestinal et son influence sur le SI local

Le MI et les cellules intestinales interagissent et libèrent des métabolites qui peuvent avoir des effets à distance sur la peau. Des études préliminaires ont sug-

géré que des modifications du MI et les médiateurs inflammatoires dérivés du microbiote pouvaient avoir un impact sur une inflammation chronique et sur le risque de maladies cardiovasculaires, d'obésité et de diabète. Il y a de plus en plus d'évidences que des médiateurs dérivés de l'intestin peuvent aussi communiquer avec la peau. Ce sont, d'une part, les lipopolysaccharides (LPS), issus des bactéries gram-, qui joueraient un rôle dans l'acné inflammatoire, et d'autre part, les acides gras à chaînes courtes (AGCC) comme le butyrate, l'acétate et le propionate, qui sont issus de la fermentation des carbohydrates fermentescibles par certaines bactéries du MI. En particulier, le butyrate améliore la fonction de barrière épithéliale et diminue sa perméabilité ; c'est aussi un carburant des colonocytes. Ces AGCC interagissent avec des récepteurs cutanés et affectent directement la peau en modifiant les bactéries commensales cutanées. Ils peuvent moduler l'inflammation : les acnéiques ont des niveaux plus bas dans le sang que les patients sains.

Le microbiote intestinal associé à des pathologies cutanées

1. Acné vulgaire

● Physiopathologie

L'acné vulgaire (AV) est une maladie multifactorielle dont les principaux facteurs sont une prédisposition génétique, la composition du microbiome cutané, le statut hormonal et immunologique de l'hôte, la production de sébum, l'alimentation, la déficience du facteur de *transcription factor forkhead box protein O1* (FOXO1) et la dérégulation de l'IGF-1 [1].

La *Western diet* [4] est enfin reconnue comme responsable de l'acné. Elle est caractérisée par trois classes d'aliments : les produits laitiers animaux, les sucres à index glycémique (IG) élevé et

les acides gras saturés (AGS) incluant les AG trans et la déficience en AG polyinsaturés oméga-3.

Cette alimentation active des voies de signalisation métabolique dérivées des nutriments telles :

- la voie de l'insuline et de l'IGF-1 qui suppriment l'activité de FOXO1 ;
- la voie de la *kinase mechanistic target of rapamycin complex 1* (mTORC 1).

Cette diète provoque une hyperséborrhée et une modification de la composition du sébum (synthèse augmentée d'acides gras et de triglycérides) qui stimule la prolifération de *Cutibacterium acnes* par le biais d'une stimulation incontrôlée du *sterol regulatory element binding protein 1* (SREBP-1) [4].

● Microbiome cutané [5-6]

L'acné vulgaire est la première dermatose pour laquelle une dysbiose cutanée (DC) a été liée à la pathologie [7]. Grâce à la métagénomique (séquençage et analyse de l'ADN des bactéries), on comprend mieux les interactions du microbiome de l'hôte qui affectent à la fois l'homéostasie de l'immunité innée et celle de l'immunité adaptative et qui semblent être le facteur central de l'AV [5]. Celle-ci est caractérisée par la prédominance de certaines souches de *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*) avec des phénotypes plus virulents pouvant être pro-inflammatoires. On constate aussi une augmentation de l'abondance de *Staphylococcus epidermidis*. Cette DC, qui est un déséquilibre de la biodiversité des bactéries, contribue à l'immunobiologie de l'acné.

● Microbiome intestinal

Les acnéiques ont une diversité moindre de leur MI avec une augmentation des *Firmicutes* et une diminution des *Bacteroidetes* [8]. L'hypochlorhydrie de l'estomac est souvent retrouvée. La conséquence sera une mauvaise diges-

tion des protéines qui arriveront telles quelles dans le côlon, non hydrolysées en acides aminés, et favoriseront une flore de putréfaction avec des gaz malodorants. Cette flore colonique peut remonter dans l'intestin grêle pour y pulluler et provoquer un SIBO (*small intestinal bacterial overgrowth*).

Un régime riche en graisses réduit les niveaux des bactéries intestinales. Il augmente la concentration des LPS qui contribuent au développement d'une inflammation systémique en affaiblissant l'intégrité de l'épithélium du côlon et de la fonction de barrière, en diminuant l'épaisseur de la couche de mucus et en augmentant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

● Intérêt des probiotiques dans l'acné

Kober et Bowe, dans un article de 2015, recensent toutes les études sur les effets de probiotiques oraux sur la régulation immunitaire, l'acné et le photovieillissement [9]. Mais une étude de 2016 [10] est allée plus loin avec des biopsies cutanées et a permis d'évaluer la supplémentation d'une souche de *Lactobacillus rhamnosus* SP1 sur l'expression des gènes cutanés impliqués dans la voie de signalisation de l'insuline et sur l'amélioration de l'acné. Il s'agit d'une étude randomisée, menée en double aveugle contre placebo chez 20 adultes acnéiques pendant 12 semaines. Un groupe de 10 personnes reçoit le probiotique, l'autre groupe reçoit le placebo. Deux biopsies cutanées ont pu être réalisées avant le début du traitement et une autre à la fin des 12 semaines de traitement. Le groupe probiotique a montré une réduction de 32 % du gène de l'IGF-1 et une augmentation de 65 % du facteur de transcription FOXO1 au niveau des zones d'acné avec une amélioration significative des lésions d'acné. Ce traitement sûr a été bien toléré. Il semble que les probiotiques améliorent la résistance à l'insuline grâce à des effets métaboliques directs ou en corrigeant la dysbiose intestinale (DI).

Par ailleurs, les probiotiques appliqués localement dans des cosmétiques améliorent la barrière cutanée et augmentent secondairement les peptides antimicrobiens (PAMs).

2. Dermite atopique

Les interactions hôte-microbiome peuvent déterminer le statut de la dermatite atopique (DA). *Staphylococcus aureus*, ayant une présence accrue dans le MC, joue des rôles clés dans le développement et l'établissement de la DA. Son augmentation aura pour conséquence une stimulation de l'immunité, une inflammation, une altération de la barrière cutanée *via* des protéases et des céramidases, et un risque de surinfection [3]. Il pourrait altérer l'activité suppressive des cellules Treg [11]. L'inflammation est conduite par le mécanisme des cytokines de la voie Th2. Par ailleurs, 30 % des Caucasiens ont une mutation sur le gène de la filaggrine qui code pour une protéine cruciale dans la régulation de l'homéostasie épidermique : cette mutation aggrave la sécheresse cutanée.

Le MI doit contribuer au développement, à la persistance et à la sévérité de la DA *via* des mécanismes immunologiques, métaboliques et neuroendocrines. Une moindre diversité est trouvée chez les nouveau-nés à risque de développer une DA, avec une prévalence accrue de *Clostridia* et de *Faecalibacterium prausnitzii*. Cette DI précède l'apparition de la DA, ce qui évoque un rôle causal potentiel. D'ailleurs, la prise de probiotiques par voie orale (lactobacilles et bifidobactéries) au 3^e trimestre de la grossesse a eu une efficacité préventive dans la survenue de la DA. De nouvelles analyses (microbiome, métagénomique, métabolomique) seront des outils prometteurs pour comprendre l'étiologie et la prévalence croissante de la DA.

3. Psoriasis

Il existe une association fréquente entre le psoriasis et les maladies inflamma-

toires de l'intestin. Une DI spécifique a été plusieurs fois retrouvée dans le psoriasis avec une diminution d'*Akkermansia muciniphila* (comme dans l'obésité, le diabète, les maladies cardiométaboliques et l'inflammation de bas grade) alors que les *Firmicutes* et les *Actinobacteria* sont augmentées. Par ailleurs, il y a une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, bactérie bénéfique qui produit du butyrate inhibant la voie de l'inflammation du facteur de transcription NF-κB [12].

Les dysbioses cutanée et intestinale doivent contribuer au psoriasis en facilitant la translocation bactérienne des LPS dans le sang. Cet inflammagène maintient une inflammation systémique de bas grade. Le MI peut lier un dialogue entre le système nerveux et le SI *via* la sécrétion de neurotransmetteurs par les bactéries (dopamine, sérotonine et GABA). Des transplantations de microbiote fécal pourraient constituer un nouveau traitement du psoriasis en attendant des probiotiques plus spécifiques [13].

4. Rosacée

Un lien entre une DI et la rosacée a été évoqué depuis longtemps, car les signes digestifs sont souvent associés. En effet, une association significative a été retrouvée avec les maladies inflammatoires digestives : la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est augmentée dans la rosacée ainsi que celle du SIBO. Le traitement de ce dernier par la rifaximine s'est accompagné d'une réduction significative des lésions cutanées pendant 9 mois [14].

Nouvelles approches thérapeutiques

Le traitement de la DI sera la priorité (antibiotique et/ou antifongique selon l'agent causal) ainsi que la prise en charge de la perméabilité digestive avec 3 g/jour de L-glutamine. Des enzymes digestives à large spectre de Ph per-

■ Micronutrition et médecine fonctionnelle

mettront de pallier l'achlorhydrie et les insuffisances biliaires et pancréatiques majorées par le stress.

La supplémentation en oméga-3 (2 g/j) améliorera toutes les dermatoses inflammatoires, celle en précurseurs spécialisés des résolvines (SPM) permettra de mettre fin à la phase inflammatoire.

Les probiotiques *per os* peuvent influencer la composition du MI et exercer des effets immunomodulateurs.

Les carences en vitamines, minéraux et antioxydants (dépiquées par la biologie fonctionnelle) seront complémentées.

■ Conseils nutritionnels

Un régime enrichi en fruits, légumes et poissons est recommandé, de type diète méditerranéenne.

Les probiotiques, issus de la fermentation bactérienne (yogourt, kéfir, choux fermentés, choucroute, cornichons, kimchi, miso), permettront d'augmenter les bifidobactéries bénéfiques, lesquelles diminuent avec l'âge.

Les prébiotiques, composés non digestibles (principalement des fibres) qui seront métabolisés par les bactéries intestinales, vont moduler la composition et/ou l'activité du MI. Ils servent à

le nourrir (poireau, asperge, salsifis, riz, avoine, racines de chicorée, oignon, ail, cœur d'artichaut et banane).

■ Conclusion

La notion de l'axe intestin-peau n'est plus à démontrer. Les nouveaux outils diagnostiques seront plus précis pour affiner le rôle d'une diversité bactérienne intestinale et cutanée amoindrie dans la genèse des maladies de la peau. La prise en charge du MI et de la perméabilité intestinale commence à faire ses preuves dans le traitement des maladies inflammatoires cutanées.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE PESSEMIER B, GRINE L, DEBAERE M *et al.* Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions. *Microorganisms*, 2021;9:353.
2. VAUGHN AR, NOTAY M, CLARK AK *et al.* Skin-gut axis: the relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J Dermatol*, 2017;6:52-58.
3. BOHBOT JM, DE BELILOVSKY C. Microbiotes, peau, dermatite atopique et psoriasis. *La Revue des microbiotes*, 2017;7:4-7.
4. MELNIK BC. Linking diet to acne metabolism, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015;8:371-388.
5. O'NEILL AM, GALLO RL. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 2018;6:177.

6. LEE YB, BYUN EJ, KIM HS. Potential role of the microbiome in acne: a comprehensive review. *J Clin Med*, 2019;8:987.
7. DI DOMIZIO J, PAGNONI A, HUBER M *et al.* Le microbiote cutané: le poids lourd sort de l'ombre. *Rev Med Suisse*, 2016;12:660-664.
8. DENG Y, WANG H, ZHOU J *et al.* Patients with acne vulgaris have a distinct gut microbiota in comparison with healthy controls. *Acta Derm Venereol*, 2018;98:783-790.
9. KOBER MM, BOWE WP. The effect of probiotics on immune regulation, acne and photoaging. *Int J Womens Dermatol*, 2015;1:85-89.
10. FABBROCI G, BERTONA M, PICAZO O *et al.* Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises Skin expression of genes implicated in insulin signaling and improves adult acne. *Benef Microbes*, 2016;7:625-630.
11. LEE SY, LEE E, PARK YM *et al.* Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018;10:354-362.
12. VISSER MJE, KELL DB, PRETORIUS E. Bacterial dysbiosis and translocation in psoriasis vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019;9:7.
13. CHEN G, CHEN ZM, FAN XY *et al.* Gut-Brain-Skin axis in psoriasis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021;11:25-38.
14. PARODI A, PAOLINO S, GRECO A *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008;6:759-764.

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

Actualités

Influence du genre dans le retentissement des maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie et en dermatologie

Compte rendu rédigé par le Dr Émilie BRENAUT,
Service de Dermatologie, CHU, BREST.

UCB, entreprise biopharmaceutique mondiale, a organisé dernièrement une réunion professionnelle sur le thème “Influence du genre dans le retentissement des maladies inflammatoires chroniques en rhumatologie et en dermatologie” à laquelle participaient les Prs Laurent Misery, dermatologue au CHU de Brest, et Alain Saraux, rhumatologue au CHU de Brest. Les intervenants ont abordé dans un premier temps le retentissement social et psychologique des maladies inflammatoires chroniques et, dans un second temps, le retentissement sur les projets de vie et la vie intime des patients.

Retentissement social et psychologique des maladies inflammatoires chroniques

Le rhumatisme psoriasique est certainement la pathologie pour laquelle dermatologues et rhumatologues sont le plus souvent en lien. Sa perception est largement influencée par la spécialité du médecin, les patients suivis de façon dominante par les dermatologues souffrant surtout de leurs lésions cutanées alors que ceux consultant des rhumatologues sont avant tout gênés par leurs atteintes articulaires. La perception de la sévérité du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique est également différente en fonction du sexe et du genre des patients, de leur mode de vie, de leurs pathologies associées.

1. Différences de perception dans les rhumatismes inflammatoires associés au psoriasis

Pour le rhumatologue, un patient consultant pour une pathologie rhumatologique inflammatoire associée à un psoriasis

sera classé dans un des cadres pathologiques suivants :

- les spondyloarthrites axiales au sens large (dont la dominante est rachidienne) appelées autrefois spondylarthrites ankylosantes lorsque l’atteinte des articulations sacro-iliaques était uniquement observée par une radiographie ;
- un rhumatisme psoriasique périphérique classé en France parmi les spondyloarthrites périphériques ;
- les rhumatismes fortuitement associés à un psoriasis, par exemple un lupus ou n’importe quelle autre pathologie rhumatologique associée à un psoriasis compte tenu de la fréquence de cette dermatose.

Ainsi donc, si la pathologie rhumatologique est réellement en lien avec le psoriasis, elle sera classée dans le grand groupe des spondyloarthrites et le raisonnement sera de savoir s’il s’agit d’une forme dominante axiale (schématiquement les patients ont mal au dos) ou dominante périphérique (les patients ont surtout des arthrites) en retenant qu’une des caractéristiques du rhumatisme psor-

iasique est la classique atteinte isolée des articulations interphalangiennes distales.

Si ces aspects diagnostiques sont identiques quel que soit le sexe, la prise en charge des spondyloarthrites est volontiers différente chez l’homme et la femme et ce, pour différentes raisons. En France, la spondyloarthrite a toujours été considérée comme une maladie masculine (spondylarthrite ankylosante). Bien qu’aujourd’hui les spondyloarthrites soient séparées en sous-groupes, cette perception persiste et le délai de diagnostic des spondyloarthrites est plus long chez les femmes que chez les hommes. Dans une méta-analyse, la majorité des études était en effet en faveur d’un diagnostic plus tardif chez les femmes [1]. La présentation différente de la maladie peut être une autre explication. Si la maladie rhumatologique est par exemple moins objectivable (enthésopathies sans arthrites), le diagnostic sera posé plus tardivement.

Dans la cohorte française DESIR ayant inclus des patients présentant des lom-

Actualités

bagies inflammatoires, la présentation clinique est différente avec une fréquence plus élevée d'enthésites et de dactylites en cas de psoriasis [2]. Ainsi, le rhumatisme psoriasique apparaît comme un sous-groupe particulier parmi les spondyloarthrites par la fréquence des dactylites et des enthésites alors que le nombre d'arthrites périphériques est identique à celui des autres sous-groupes de spondyloarthrites.

Au sein même des spondyloarthrites, le diagnostic est plus rapide en cas d'atteinte radiographique et on note que, parmi les spondyloarthrites radiographiques, 60 % concernent des hommes et que cette même proportion est retrouvée chez les femmes pour les formes non radiographiques [3].

Bien que les formes masculines soient plus sévères et plus détériorées à l'imagerie, sur le plan fonctionnel, une analyse multivariée a montré que le sexe féminin, le niveau d'instruction, le tabagisme et l'activité de la maladie sont associés à une moins bonne fonction [4]. Ainsi, les femmes ont des formes moins sévères sur le plan radiographique mais des formes plus gênantes sur le plan fonctionnel. Cela est particulièrement vrai pour les formes psoriasiques qui sont plutôt des formes enthésitiques avec moins de composante axiale. Le sexe féminin est également nettement associé à la fatigue liée aux spondyloarthrites, avec un mécanisme peu clair.

Une revue de la littérature a été publiée récemment sur ce sujet [5] en reprenant trois grands mythes :

- les spondyloarthrites sont d'un point de vue physiopathologique identiques ;
- la spondyloarthrite axiale est prédominante chez l'homme ;
- la spondyloarthrite axiale est plus sévère chez l'homme.

Les spondyloarthrites sont différentes selon le sexe : les femmes ont plus d'enthésites, elles vont avoir plus souvent un psoriasis, plus souvent des arthrites périphériques alors qu'à l'inverse il y aura plus de comorbidités chez les hommes.

Les scores d'activité subjectifs comme le BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, questionnaire mesurant l'activité de la maladie grâce à la somme d'échelles visuelles du patient sur sa fatigue, sa douleur, sa raideur) sont également plus élevés chez les femmes alors que les scores utilisant des critères objectifs comme l'ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*, questionnaire mesurant les aspects du BASDAI grâce à la somme d'échelles visuelles du patient, ainsi que l'inflammation par le dosage de la CRP) sont sensiblement équivalents dans les deux populations. La qualité de vie (mesurée par l'ASQoL, l'EuroQoL) est, elle, plus altérée chez les femmes [5].

Le nombre de points douloureux au niveau des tendons (évalué avec le score MASES : *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis*) est également plus important chez les femmes, contrairement aux outils évaluant la mobilité rachidienne qui sont plus altérés chez les hommes.

Enfin, concernant le traitement, le maintien thérapeutique est moins bon chez les femmes en raison d'une moins bonne réponse sur les échelles subjectives comme le BASDAI, amenant à des modifications de thérapeutique plus fréquentes.

2. Différences de perception dans le psoriasis cutané

Si l'on se focalise sur le vécu psychologique, la dépression est fréquente chez les patients qui ont un psoriasis, et cette fréquence est un peu plus élevée chez les femmes, surtout quand elles sont enceintes. Chez les patients ayant un psoriasis, le score PASI est plus élevé chez les hommes alors que la qualité de vie liée aux atteintes cutanées et mesurée par le DLQI apparaît plus altérée chez les femmes [6].

Dans une très belle étude présentée à l'EADV en 2019, la sensation de bonheur apparaît diminuée chez les patients ayant un psoriasis par rapport à la population générale et, à l'inverse, les sentiments de

solitude et de stress vécus sont plus présents que dans la population générale. Des différences peuvent ici aussi être liées au genre. Le sentiment d'être déprimé, d'être vraiment atteint ou d'être peu productif est nettement plus important chez les femmes que chez les hommes [7]. Le vécu des hommes est moins sévère, l'élément altérant le plus leur qualité de vie étant l'atteinte sur la vie sexuelle.

Les patients qui ont un psoriasis rapportent souvent une stigmatisation, encore plus prononcée chez les femmes que chez les hommes. Ce sentiment de stigmatisation est moindre quand le soutien social et amoureux est plus présent, et plus important quand les lésions cutanées sont étendues. Fait intéressant, un phénomène de résilience a été rapporté, c'est-à-dire que le sentiment de stigmatisation serait d'autant moins important que la maladie est ancienne, soit parce que les patients s'habituent au regard des autres, soit parce qu'ils prennent conscience qu'ils ne sont pas tant stigmatisés qu'ils pouvaient le croire. La stigmatisation conduit bien sûr à une aggravation de la dépression [8].

Les lésions de psoriasis du dos des mains sont très visibles malgré une faible surface cutanée, et cette localisation est très importante dans la vie socio-professionnelle. Les femmes sont plus atteintes dans leur vécu par ces lésions du dos des mains avec un sentiment global de stigmatisation et une crainte d'être rejetées nettement plus importante [9].

3. Différences de perception dans le rhumatisme psoriasique

Enfin, une étude observationnelle a comparé les sous-scores du SF36 (qui donne une idée globale sur la qualité de vie du patient, sur les plans physique et mental) dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. La santé mentale est impactée de façon identique dans les deux maladies mais la santé physique est bien plus impactée dans le rhumatisme psoriasique que dans le psoriasis [10]. De nombreux

patients ayant un rhumatisme psoriasique sont dépressifs (22 %) et plus d'un malade sur 3 souffre d'anxiété. Le facteur le plus associé à l'anxiété dans le rhumatisme psoriasique est le sexe féminin [11].

Retentissement sur les projets de vie et la vie intime des patients

Pour mesurer l'impact du psoriasis et du rhumatisme psoriasique sur la sexualité, il est important de disposer d'échelles pertinentes et si possible spécifiques. L'échelle QualipsoSex, simple d'utilisation, a été mise en place et validée par des rhumatologues et des dermatologues français [12].

Le retentissement sexuel du psoriasis est bien sûr lié à la présence de lésions génitales mais pas uniquement et même bien au-delà. L'atteinte des mains, en particulier, pourrait même être plus importante sur le contexte psychologique, la dépression et le retentissement sur la sexualité [12]. L'atteinte du visage, fort rare heureusement, est également très délétère. Le psoriasis génital a un impact important sur la sexualité des patients davantage en raison des symptômes, comme les démangeaisons, la douleur et le picotement pendant les rapports sexuels, que de la visibilité même de ces lésions [13].

Une étude américaine menée sur une grande cohorte a analysé la répercussion du psoriasis sur le planning familial. L'étude montre que 79 % des patientes en ont parlé avec leur dermatologue ou rhumatologue et, étonnamment, 25 % avec leur gynécologue-obstétricien. La discussion du planning familial avec un professionnel (rhumatologue ou dermatologue) est le plus souvent initiée par la patiente elle-même (45,8 %) ou son partenaire (46,9 %). Par ailleurs, une partie des patientes (20 %) ne préviennent leur dermatologue ou rhumatologue de leur grossesse que 2 à 6 mois après en avoir eu connaissance [14].

Dans le registre espagnol BIOBADADERM, les femmes sembleraient avoir une diminution de fertilité lorsqu'elles sont atteintes

de psoriasis modéré à sévère. Les raisons sont diverses et variées et probablement non liées directement à la maladie, mais parfois liées au traitement ou, plus souvent, à des facteurs psychologiques [15].

Une étude française de vraie vie menée chez 235 femmes a montré que les femmes en âge de procréer et atteintes de psoriasis se sentent concernées mais ne sont majoritairement pas inquiètes de l'impact de leur maladie et des traitements associés sur leur grossesse (52 % et 42 % respectivement), mais 31 % d'entre elles sont néanmoins moyennement à énormément inquiètes des conséquences de leur psoriasis sur leur enfant [16].

Il y a des différences globales entre les populations masculine et féminine, entre les patients plutôt atteints par un psoriasis ou plutôt par un rhumatisme psoriasique, et il est très intéressant de croiser les regards du dermatologue et du rhumatologue sur ces sujets, le rhumatologue abordant davantage l'impact de la maladie sur la pratique sportive et le dermatologue évaluant davantage l'impact sur la vie sexuelle.

BIBLIOGRAPHIE

- JOVANI V, BLASCO-BLASCO M, RUIZ-CANTERO MT *et al.* Understanding How the Diagnostic Delay of Spondyloarthritis Differs Between Women and Men: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*, 2017;44:174-183.
- RICHETTE P, TUBACH F, BREBAN M *et al.* Psoriasis and phenotype of patients with early inflammatory back pain. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:566-571.
- LÓPEZ-MEDINA C, MOLTO A, CLAUDEPIERRE P *et al.* Clinical manifestations, disease activity and disease burden of radiographic versus non-radiographic axial spondyloarthritis over 5 years of follow-up in the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis*, 2020;79:209-216.
- LUKAS C, DOUGADOS M, COMBE B. Factors associated with a bad functional prognosis in early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *RMD Open*, 2016;2:e000204.
- RUSMAN T, VAN BENTUM RE, VAN DER HORST-BRUIJNSMA IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology* (Oxford), 2020;59(Suppl4):iv38-iv46.
- LESUIS N, BEFRITS R, NYBERG F *et al.* Gender and the treatment of immune-mediated chronic inflammatory diseases: rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease and psoriasis: an observational study. *BMC Med*, 2012;10:82.
- MAUL JT, NAVARINI AA, SOMMER R *et al.* Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis - a lesson for practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:700-708.
- TAKUTA P, MARCINKIEWICZ K, BERGLER-CZOP B *et al.* How does stigma affect people with psoriasis? *Postepy Dermatol Alergol*, 2017;34:36-41.
- HAWRO M, MAURER M, WELLER K *et al.* Lesions on the back of hands and female gender predispose to stigmatization in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:648-654.e2.
- ROSEN CF, MUSSANI F, CHANDRAN V *et al.* Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology* (Oxford), 2012;51:571-576.
- MCDONOUGH E, AYEART R, EDER L *et al.* Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. *J Rheumatol*, 2014;41:887-896.
- LESPESSAILLES E, MAHÉ E, REGUIAI Z *et al.* Psychometric validation of a patient-reported outcome questionnaire (QualipsoSex) assessing the impact of psoriasis and psoriatic arthritis on patient perception of sexuality. *Medicine* (Baltimore), 2021;100:e24168.
- RYAN C, SADLER M, VOL ED *et al.* Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:978-983.
- LEBWOHL M, SIEGEL M, SHANKLE L *et al.* A Comprehensive survey assessing the family planning needs of women with psoriasis. Published Dec 17, 2018. <https://doi.org/10.25251/skin.2.suppl.90>
- GONZALEZ-CANTERO A, CARRETERO G, RIVERA R *et al.* Women with moderate-to-severe psoriasis in Spain (BIOBADADERM registry) show more than a 50% reduction in age-adjusted fertility rate when compared with the general population. *Br J Dermatol*, 2019;181:1085-1087.
- MACCARI F, FOUGEROUSSE AC, REGUIAI Z *et al.* Contraception, sexuality and pregnancy in women with psoriasis: real-life experience of 235 women. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2020;13:817-823.

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

Une efficacité durable Sur la peau et au-delà⁽¹⁾



2 posologies (200 et 400 mg) pour une **optimisation du traitement** en fonction de l'activité de la maladie⁽¹⁾



Des résultats cliniques maintenus à long terme⁽¹⁾

PSORIASIS

Une efficacité rapide

démontrée dès la 4^e semaine vs placebo⁽¹⁾

RHUMATISME PSORIASIQUE

Une efficacité démontrée

dans l'inhibition de l'évolution structurale et sur les manifestations articulaires et extra articulaires périphériques⁽¹⁾



151 000 patients traités dans le monde⁽³⁾



Un recul de plus de 10 ans⁽²⁾

Psoriasis en plaques⁽¹⁾

CIMZIA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique. Indication remboursable⁽⁴⁾ : psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte, défini par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ; et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

Rhumatisme psoriasique⁽¹⁾

CIMZIA®, en association au méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif de l'adulte, lorsque la réponse aux traitements de fond (DMARDs) est inadéquate. CIMZIA® peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au méthotrexate ou lorsque la poursuite du traitement par le méthotrexate est inadaptée.

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



Pour une information complète sur CIMZIA®, consultez les mentions obligatoires sur la base de données publique des médicaments :
- en flashant ce QR Code
- ou directement sur le site internet : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.
Ces informations sont également disponibles sur le site internet d'UCB-France.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en dermatologie ou en médecine interne.
Remboursé Sécurité Sociale à 65 %. Agréé aux collectivités.

(1) RCP CIMZIA® - (2) AMM de CIMZIA® (Polyarthrite Rhumatoïde) obtenue le 1^{er} octobre 2009 - (3) Rapport semestriel 2020. UCB, 2020, 35 - (4) Avis de la Commission de la Transparence CIMZIA® du 6 février 2019.
Extension d'indication au psoriasis en plaques obtenue le 7 Juin 2018.