

**Le dossier :**  
**Vitiligo**

**Application quotidienne d'émollients pendant la première année de la vie : une influence préventive sur la dermatite atopique ?**

**Prise en charge d'un phénomène de Raynaud de l'adulte**

**Toxidermies sévères aux produits de contraste iodés**

**Chimiokines et immunité**



# SKYRIZI<sup>®</sup> 150 mg

Bientôt disponible

## LIBÉREZ VOS PATIENTS



SKYRIZI<sup>®</sup> 150 mg solution injectable en seringue pré-remplie ou stylo pré-rempli est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique : 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.

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

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

abbvie

Pour une information complète sur SKYRIZI<sup>®</sup>, consultez le site internet de l'EMA (European Medicines Agency) : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_fr.pdf) ou en flashant ce QR code.

**SKYRIZI<sup>®</sup> 150 mg non disponible, non remboursable et non agréé aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).**

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

  
**Skyrizi<sup>®</sup>**  
(risankizumab)

## COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

## COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

## 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  
C. Poussin (assistante)

## 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 : 4<sup>e</sup> trimestre 2021

## Sommaire

Octobre 2021

Cahier 1

n° 304

## LE DOSSIER

### Vitiligo

- 7** **Éditorial**  
**Vitiligo : le temps du changement est arrivé**  
T. Passeron
- 8** **Physiopathologie du vitiligo**  
J. Seneschal, K. Boniface
- 13** **Épidémiologie et impact sur la qualité de vie**  
K. Ezzedine
- 18** **Vitiligo : prise en charge et perspectives thérapeutiques**  
T. Passeron
- 23** **En pratique, on retiendra**

## REVUES GÉNÉRALES

- 26** **Comment je prends en charge un phénomène de Raynaud de l'adulte**  
P. Senet
- 34** **Toxidermies sévères aux produits de contraste iodés**  
H. Assier, E. Amsler

- 42** **Application quotidienne d'émollients pendant la première année de la vie : une influence préventive sur la dermatite atopique ?**  
G. Dutau

## IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

- 49** **Chimiokines et immunité**  
O. Dereure

Un cahier 2 "Thérapie photodynamique par lumière blanche artificielle pour le traitement des kératoses actiniques" et un cahier 3 "EADV 2021" sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 17.

Image de couverture :  
©anushkaniroshan@shutterstock.com



# SOOLANTRA®

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



## Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour <sup>(1)</sup>
- Conditionnement 30 g

Liste II - Non remb. Séc. Soc. - Non agréé coll.

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

Pour une information complète, consultez le RCP sur la base de données publique  
du médicaments directement sur le site internet : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

21/07/69444281/PM/004 - SO0111F

© 2021 Galderma - Tous les droits sont réservés. Tous les éléments contenus dans  
ce document sont protégés par la législation relative aux droits d'auteur et ne peuvent  
être reproduits, distribués, transmis, affichés, publiés ou diffusés sans autorisation  
préalable écrite de Galderma, qui peut être demandée à l'adresse suivante :  
«trademarks@galderma.com».



**soolantra**®  
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

**GALDERMA**

## Le dossier – Vitiligo

### Éditorial

# Vitiligo : le temps du changement est arrivé



**T. PASSERON**

Université Côte d'Azur,  
Service de Dermatologie, CHU de NICE ;  
Université Côte d'Azur, Inserm U1065, C3M, NICE.

Le vitiligo touche entre 0,5 et 2 % de la population mondiale. Le retentissement souvent majeur de cette maladie sur la qualité de vie des personnes atteintes est aujourd'hui clairement démontré. Les connaissances physiopathologiques ont fait des progrès majeurs ces dernières années et les mécanismes entraînant cette dépigmentation acquise de la peau et des phanères sont aujourd'hui bien mieux appréhendés. Les traitements actuellement disponibles permettent déjà de stopper les poussées de la maladie dans plus de 90 % des cas. La repigmentation prend encore beaucoup de temps, mais elle est obtenue dans la majorité des cas sur certaines zones telles que le visage.

Grâce aux nouvelles connaissances sur cette maladie, de nouveaux traitements sont en cours de développement et laissent espérer des thérapeutiques locales plus efficaces et mieux tolérées, mais aussi des traitements par voie générale pour les formes diffuses et/ou actives. Ces traitements sont déjà disponibles dans le cadre d'essais cliniques. D'autres, visant à modifier le cours de la maladie ou ciblant les zones les plus difficiles, telles que les extrémités des mains, sont également en développement et devraient, nous l'espérons, arriver au stade clinique dans les années à venir.

Malgré ces faits, étayés par de très nombreuses études de bonne qualité méthodologique, le vitiligo est encore trop régulièrement qualifié de "problème esthétique", de "pathologie bénigne". Ses causes sont encore mal connues, y compris des médecins qui le considèrent souvent comme "psychologique". Les patients se voient encore trop souvent conseiller de "surtout bien se protéger du soleil pour éviter de développer un cancer de la peau", alors que le risque de cancers cutanés (et notamment de mélanome) est réduit chez les patients souffrant de vitiligo et que, sans soleil (ou sans UV d'une façon générale), il est extrêmement difficile de repigmenter. Enfin, alors que des traitements existent déjà et que plusieurs essais cliniques sont disponibles dans les centres experts, trop de patients ne se voient proposer aucune prise en charge.

Il est grand temps que cela change, que la communauté médicale prenne conscience du fardeau de cette maladie et propose aux personnes qui en souffrent l'écoute et la prise en charge adaptées. Dans ce dossier, nous avons voulu faire le point sur les connaissances et la prise en charge actuelles ainsi que sur les perspectives dans un futur proche.

Le temps du changement de notre perception de cette maladie mais aussi de sa prise en charge est arrivé, et les perspectives n'ont jamais été aussi encourageantes ! Nous devons tous nous en réjouir et participer activement à ce changement afin d'aider tous les patients qui souffrent de vitiligo.

## Le dossier – Vitiligo

# Physiopathologie du vitiligo

**RÉSUMÉ:** Le vitiligo est une pathologie inflammatoire chronique responsable d'une dépigmentation de la peau. La compréhension de la maladie connaît à ce jour un dynamisme important, permettant ainsi d'ouvrir une nouvelle ère dans le développement thérapeutique.

La physiopathologie du vitiligo a attiré l'attention des chercheurs pendant des années et de nombreuses avancées ont été réalisées du point de vue de la clarification de l'interaction entre les différents facteurs entraînant la formation de macules dépigmentées. L'interaction complexe entre l'épiderme contenant les mélanocytes et le système immunitaire permet ainsi de mieux caractériser les signaux conduisant à la perte des mélanocytes.

Des avancées récentes ont également permis de mieux comprendre le rôle complexe joué par un sous-type spécifique de cellules T : les cellules mémoires T résidentes.



**J. SENESCHAL<sup>1,2</sup>, K. BONIFACE<sup>2</sup>**

1 Service de Dermatologie, Hôpital Saint-André, CHU de BORDEAUX.

2 Univ. Bordeaux, Inserm, BMGIC, U1035, BORDEAUX.

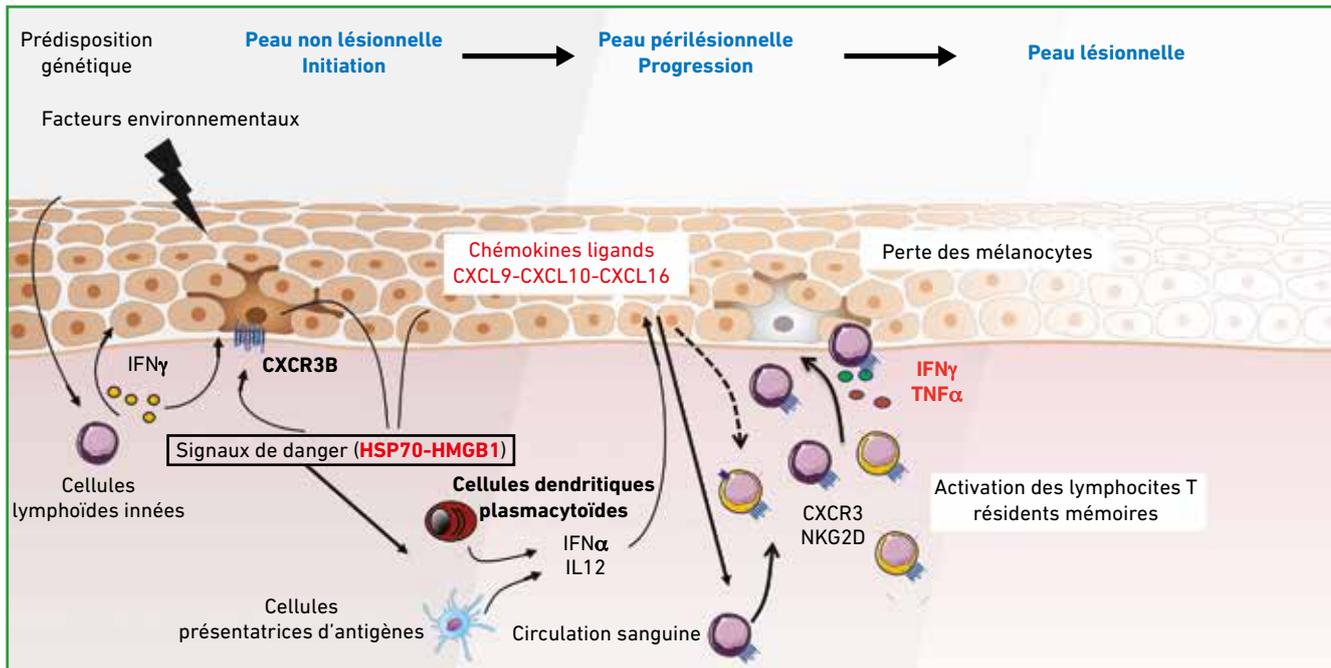
La physiopathologie du vitiligo est complexe et implique de nombreux facteurs associés (prédispositions génétiques, facteurs environnementaux, anomalies intrinsèques des mélanocytes) conduisant à une activation exagérée de la réponse immunitaire innée et adaptative (**fig. 1**) [1, 2].

Des études récentes ont permis de comprendre plus en détail l'architecture génétique du vitiligo. Ainsi, il est considéré que le risque global de vitiligo lié à la prédisposition génétique est fort, correspondant à environ 80 % du risque alors que les facteurs environnementaux comptent pour 20 %. En effet, quatre études d'association pangénomiques à grand échelle, dont trois réalisées sur des populations européenne et nord-américaine et une sur population asiatique (chinoise), ont identifié une cinquantaine de gènes de susceptibilité au vitiligo. Parmi ces gènes, la plupart sont associés à des protéines en lien avec la réponse immunitaire innée, adaptative ou régulatrice. D'autres régulent l'apoptose cellulaire et, enfin, certains codent pour des protéines régulant la fonction mélanocytaire [3].

### Stress oxydatif, mélanocytes et réponse immunitaire innée

Depuis de très nombreuses années, il a été considéré que les mélanocytes localisés au niveau des zones encore non lésionnelles des patients atteints de vitiligo sont plus sensibles au stress oxydatif. En effet, les mélanocytes réagissent de façon plus importante au stress en libérant des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS), associés à un déséquilibre du système antioxydant. Les mélanocytes sont ainsi plus sensibles aux stimuli pro-oxydants. Cette accumulation de ROS va entraîner plusieurs événements intracellulaires comme des anomalies de l'ADN, une apoptose prématurée libérant de nombreux peptides antigéniques ainsi qu'une anomalie de la fonction mélanocytaire et de la production de mélanine.

Les mélanocytes vont également produire des signaux pro-inflammatoires comme des signaux de danger et des chimiokines, conduisant à l'activation du système immunitaire et au recrutement de cellules immunes [1]. Parmi ces signaux de danger, la protéine de choc thermique inductible 70 (HSP70i),



**Fig. 1 :** Mécanisme physiopathologique du vitiligo. Chez un individu prédisposé sur le plan génétique et sous l'action de facteurs environnementaux, les cellules épidermiques, kératinocytes et mélanocytes vont induire la production de signaux de danger (ex. : HSP70); l'activation du système immunitaire inné avec implication des cellules lymphoïdes innées produisant l'IFN $\gamma$  ou les cellules dendritiques plasmacytoïdes produisant l'IFN $\alpha$  vont induire la production de chimiokines comme CXCL9 ou CXCL10 par les cellules épidermiques. Les mélanocytes exprimant la sous-unité CXCR3B peuvent être impactés par l'interaction avec ces ligands. L'ensemble va induire l'activation locale de lymphocytes TRM et le recrutement d'autres populations lymphocytaires produisant l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$  conduisant à la perte des mélanocytes au niveau des zones lésionnelles.

la calréticuline (CRT) ou la protéine de groupe de haute mobilité B1 (HMGB1) sont les plus évaluées dans le vitiligo [4-6]. Cette production de signaux de danger dans l'environnement extracellulaire pourrait être responsable du lien entre le stress cellulaire et la réponse auto-immune dirigée contre les mélanocytes dans le vitiligo, et pourrait donc représenter des cibles potentielles très intéressantes pour prévenir l'initiation de l'auto-immunité à l'origine de la maladie. En effet, HMGB1 peut induire la production de chimiokines, telles que le ligand (motif C-X-C) CXCL16 ou l'interleukine IL8 par les cellules épidermiques (mélanocytes et kératinocytes), importantes pour le recrutement des cellules immunitaires. De son côté, la calréticuline induirait l'apoptose des mélanocytes et la libération de débris membranaires importants pour l'immunogénéité.

Les kératinocytes jouent également un rôle important dans la physiopathologie

du vitiligo. Des altérations structurelles des kératinocytes ont été observées dans la peau non lésée des patients avec un épaissement anormal de l'épiderme dû à une augmentation de la couche épineuse. Au niveau périlésionnel (en bordure immédiate des lésions, où les mélanocytes sont encore présents), les kératinocytes présentent dans cet environnement pro-inflammatoire la capacité de produire de nombreux facteurs comme le *stem cell factor* (SCF), l'endothéline-1 (ET-1) et des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL1 $\beta$ , l'IL6 et le facteur de nécrose tumorale TNF $\alpha$ .

L'épiderme lésionnel présente également des niveaux anormaux de facteurs importants dans la régulation des ROS. Des altérations des kératinocytes basaux et suprabasaux, en particulier une dégénérescence vacuolaire et une spongieuse, sont parfois retrouvées. On sait maintenant que ces kératinocytes altérés jouent un rôle clé dans la pro-

duction et la sécrétion des chimiokines responsables du recrutement des lymphocytes T dans la peau, notamment les CXCL9 et CXCL10, induites par l'IFN $\gamma$  (une cytokine importante dans la physiopathologie du vitiligo), qui se lie à leur récepteur le CXCR3, présent sur les cellules immunitaires et en particulier les lymphocytes T.

Par ailleurs, les signaux de danger produits localement sont responsables de l'activation du domaine pyrine de protéines de la famille des récepteurs de type NOD (NLR), telle NLRP3, une protéine activatrice de l'inflammasome. Ce sont des molécules centrales de la régulation de l'immunité innée et le NLRP3 potentialise la sécrétion d'IL1 $\beta$  et d'IL18. Une autre signature inflammatoire innée est également retrouvée augmentée dans les zones périlésionnelles de vitiligo : la voie de l'IFN $\alpha$ . Celle-ci est liée à la présence de cellules dendritiques plasmacytoïdes productrices d'IFN $\alpha$  poten-

## Le dossier – Vitiligo

tialisant la production de chimiokines comme le CXCL9 et le CXCL10 par les cellules épidermiques [7]. Ces signaux vont permettre l'activation des cellules présentatrices d'antigènes au niveau cutané ainsi que la production de chimiokines permettant de renforcer le recrutement au niveau du site périlésionnel d'autres populations immunitaires.

Par ailleurs, il a été récemment démontré la présence au niveau des zones de vitiligo de lymphocytes immunitaires appelés "innés" de type 1 (ILC1) capables de répondre à des stimuli non spécifiques et produisant probablement de façon très précoce des quantités importantes d'IFN $\gamma$  [8].

### Réponse immunitaire adaptative au cours du vitiligo : une mémoire cutanée

Suite à ces événements initiaux, le vitiligo est caractérisé par la présence d'un infiltrat lymphocytaire T localisé proche de l'épiderme et des mélanocytes résiduels. Cependant, des travaux récents ont mis en évidence la présence au niveau cutané d'une population lymphocytaire appelée lymphocytes T mémoires résidents (T<sub>RM</sub>). La présence de cette population lymphocytaire au cours du vitiligo permet notamment d'expliquer la récurrence des lésions sur des sites anatomiques précédemment affectés et ayant repigmenté.

Les lymphocytes T<sub>RM</sub> présentent un phénotype de type mémoire, ils sont caractérisés par un programme transcriptionnel spécifique et expriment des marqueurs de surface cellulaire caractéristiques, tels que le CD69, CD103 ou le CD49a nouvellement identifié, ce dernier marqueur définissant un sous-ensemble de cellules T<sub>RM</sub> ayant des propriétés cytotoxiques et sécrétant des taux élevés d'IFN $\gamma$  [9, 10]. Il est désormais clair que le micro-environnement joue un rôle crucial dans la formation et la régulation des lymphocytes T<sub>RM</sub>. En effet, l'expression du

CD103 dépend du facteur de croissance *transforming growth factor* (TGF) $\beta$ , et un nombre croissant d'études fait état de l'implication de plusieurs cytokines impliquées dans l'homéostasie (IL15) ou le phénotype inflammatoire des cellules T (IL12, IL18, IL33, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) au cours de la différenciation ou de la régulation des lymphocytes TRM [11, 12]. Par conséquent, en raison de leur rôle fonctionnel dans la pathogenèse du vitiligo, le ciblage de ce sous-ensemble de cellules T apparaît comme une stratégie thérapeutique fiable.

### Le vitiligo : une réponse inflammatoire principalement de type 1

Le vitiligo est constamment associé à une infiltration de cellules immunitaires, notamment caractérisée par la présence de cellules T CD8 au profil immunitaire de type 1, produisant des taux élevés d'IFN $\gamma$  et de TNF $\alpha$ . Ces cellules T sont caractérisées par l'expression du récepteur de chimiokine CXCR3 et pourraient répondre aux ligands du CXCR3, comme le CXCL9 ou le CXCL10, fortement exprimés au niveau cutané chez les patients. Par conséquent, le ciblage des axes CXCR3-CXCL9 et CXCL10 dans le vitiligo semble être une stratégie thérapeutique prometteuse dans le vitiligo [13, 14]. Notre groupe a récemment montré que le récepteur NKG2D (*natural killer group 2 member D*) définissait un sous-ensemble de cellules T CD8 mémoires très fonctionnelles au cours du vitiligo et pourrait représenter une cible thérapeutique potentielle [15].

Les cytokines de la réponse de type 1 semblent être des médiateurs clés de la perte de mélanocytes dans le vitiligo et participent à chaque étape de la pathogenèse. Les voies immunitaires IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$  sont les plus étudiées à ce jour dans le vitiligo, et semblent essentielles pour l'initiation et la progression de la maladie. La liaison de l'IFN $\gamma$  à son récepteur induit une signalisation dépendante

de la voie Janus kinase (JAK) et transducteur de signal et activateur de transcription (STAT), en particulier l'activation des JAK1/2 et STAT1. En revanche, la liaison du TNF $\alpha$  à ses récepteurs (super-famille des récepteurs du TNF : TNFR1 ou TNFR2) induit principalement l'activation des voies des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) et du facteur nucléaire-kappa B (NF- $\kappa$ B).

De façon intéressante, le ciblage des JAK apparaît comme une stratégie prometteuse pour traiter les patients [16]. Des études récentes ont démontré que l'IFN $\gamma$  induit la production des ligands CXCL9 et CXCL10 par les kératinocytes, amplifiant ainsi l'inflammation et le recrutement de cellules immunitaires exprimant CXCR3 qui favoriseront la progression du vitiligo. L'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$  ont également un impact direct sur la fonction des mélanocytes en diminuant le processus de pigmentation. Des études *in vitro* ont montré que le traitement avec des niveaux physiologiques d'IFN $\gamma$  inhibe l'expression des gènes en lien avec la mélanogenèse et bloque la maturation des mélanosomes. Il a été récemment démontré que les mélanocytes sont capables d'exprimer l'isoforme B du CXCR3, les rendant plus sensibles à l'apoptose en réponse au CXCL10 [8]. Nous avons de plus récemment démontré que l'activité combinée de l'IFN $\gamma$  et du TNF $\alpha$  induit la perturbation de l'expression de la cadhérine E, principale protéine responsable de l'adhésion des mélanocytes aux kératinocytes, entraînant leur déstabilisation et leur détachement [17].

Outre l'impact de la voie de signalisation IFN $\gamma$  sur la pathogenèse du vitiligo, d'autres cytokines et voies de signalisation qui leur sont associées ont été suggérées pour jouer un rôle dans le vitiligo. Par exemple, des études ont montré des niveaux élevés d'IL17 et d'IL23 dans le sérum et/ou la peau des patients atteints de vitiligo. L'IL17 pourrait avoir un impact sur la fonction et la survie des mélanocytes. Cependant, cibler spéci-

**Réalités Thérapeutiques  
en Dermato-Vénérologie,**  
à le plaisir de vous convier  
à la retransmission **EN DIRECT**  
de la webconférence interactive



**Mardi**  
**9 novembre 2021**  
de 20h45 à 22h00

## Regard croisé soignant/patient dans la prise en charge de la dermatite atopique

**Modératrice:** Pr Delphine Staumont, Lille

- Introduction  
Pr Delphine Staumont, Lille
- Regard du soignant/objectifs thérapeutiques  
Dr Claire Bernier, Nantes
- Regard du patient  
Mme Stéphanie Merhand, Nantes  
Fondatrice de l'Association française de l'eczéma
- Besoin médical non couvert,  
l'arsenal thérapeutique de demain  
Dr Florence Tétart, Rouen



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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée au corps médical

avec le soutien institutionnel de LEO Pharma



## I Le dossier – Vitiligo

fiquement l'IL17 au cours du vitiligo ne semble pas démontrer un bénéfice majeur pour les patients [18].

### Défaut de régulation immunitaire au cours du vitiligo

Comme toute pathologie inflammatoire chronique caractérisée par une réponse exagérée du système immunitaire, le vitiligo est associé à une perturbation des systèmes de régulation immunitaire. En effet, les récentes études pangénomiques à grande échelle (GWAS) ont identifié un polymorphisme de FOXP3, le facteur de transcription principal des cellules T dites régulatrices (Tregs), dans le vitiligo, mais également de facteurs de régulation tels que le CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), l'IL10 et le TGFβ. Cependant, on ne sait toujours pas avec certitude si ce défaut des systèmes de régulation chez les patients résulte d'une migration réduite des lymphocytes Tregs dans la peau et/ou d'une perte de la fonction suppressive de ces cellules, qui serait en faveur de l'activité effectrice exacerbée des lymphocytes T CD8.

Une étude a démontré qu'une expression cutanée accrue de la chimiokine CCL22 induit la migration de lymphocytes Tregs dans la peau, entraînant une repigmentation dans des modèles murins de dépigmentation, suggérant que CCL22 pourrait être une stratégie pour le vitiligo [19].

### Conclusion

La meilleure compréhension des mécanismes immunopathologiques du vitiligo et des voies majeures conduisant à la perte des mélanocytes permet ainsi la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement de thérapies

ciblées pour cette pathologie impactant de façon majeure la qualité de vie des patients et qui, pour l'instant, reste en manque de thérapeutiques efficaces.

### BIBLIOGRAPHIE

1. PICARDO M, DELL'ANNA ML, EZZEDINE K *et al.* Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*, 2015;1:15011.
2. EZZEDINE K, ELEFTHERIADOU V, WHITTON M *et al.* Vitiligo. *Lancet*, 2015;386:74-84.
3. ROBERTS GHL, SANTORICO SA, SPRITZ RA. The genetic architecture of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020;33:8-15.
4. CUI T, ZHANG W, LI S *et al.* Oxidative Stress-Induced HMGB1 Release from Melanocytes: A Paracrine Mechanism Underlying the Cutaneous Inflammation in Vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2019;139:2174-2184.e4.
5. MOSENSON JA, ZLOZA A, NIELAND JD *et al.* Mutant HSP70 Reverses Autoimmune Depigmentation in Vitiligo. *Sci Transl Med*, 2013;5:174ra28.
6. JACQUEMIN C, RAMBERT J, GUILLET S *et al.* Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *Br J Dermatol*, 2017;177:1367-1375.
7. BERTOLOTTI A, BONIFACE K, VERGIER B *et al.* Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2014;27:398-407.
8. TULIC MK, CAVAZZA E, CHELI Y *et al.* Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell auto-reactivity in vitiligo. *Nat Commun*, 2019;10:2178.
9. CHEUK S, SCHLUMS H, GALLAIS SÉRÉZAL I *et al.* CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*, 2017;46:287-300.
10. BONIFACE K, JACQUEMIN C, DARRIGADE AS *et al.* Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3. *J Invest Dermatol*, 2018;138:355-364.
11. RICHMOND JM, STRASSNER JP, RASHIGHI M *et al.* Resident memory and recirculating memory T cells cooperate to maintain disease in a mouse model of vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2019;139:769-778.
12. RICHMOND JM, STRASSNER JP, ZAPATA L *et al.* Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo. *Sci Transl Med*, 2018;10:eaam7710.
13. RASHIGHI M, AGARWAL P, RICHMOND JM *et al.* CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*, 2014;6:223ra23.
14. RASHIGHI M, HARRIS JE. Interfering with the IFN-γ/CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med*, 2015;3:343.
15. JACQUEMIN C, MARTINS C, LUCCHESI F *et al.* NKG2D defines a subset of skin effector memory CD8 T cells with pro-inflammatory functions in vitiligo. *J Invest Dermatol*, 2020;140:1143-1153.e5.
16. ROSMARIN D, PANDYA AG, LEBWOHL M *et al.* Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;396:110-120.
17. BOUKHEDOUNI N, MARTINS C, DARRIGADE AS *et al.* Type-1 cytokines regulate matrix metalloproteinase-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. *JCI Insight*, 2020;5:e133772.
18. SPEECKAERT R, MYLLE S, VAN GEEL N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2019;32:842-847.
19. POOLE ICL, MEHROTRA S. Replenishing Regulatory T Cells to Halt Depigmentation in Vitiligo. *J Invest Dermatol Symp ProcS*, 2017;18:S38-S45.

J. Seneschal est orateur, investigateur et/ou consultant d'AbbVie, Calypso Biotech, Bristol Myers Squibb, Incyte Corporation, LEO Pharma, Eli Lilly, Novartis, Pierre-Fabre, Pfizer, Sanofi, Sun Pharmaceuticals et Viela Bio.

K. Boniface est consultante pour Calypso Biotech.

J. Seneschal et K. Boniface ont déposé des brevets sur les inhibiteurs de Mmp9 et leurs utilisations dans la prévention ou le traitement d'un trouble de dépigmentation, et sur un modèle tridimensionnel de trouble de dépigmentation en condition inflammatoire.

## Le dossier – Vitiligo

# Épidémiologie et impact sur la qualité de vie

**RÉSUMÉ :** Le vitiligo est la cause la plus fréquente de dépigmentation et sa prévalence mondiale estimée varie entre 0,5 % et jusqu'à 8 % dans certaines régions de l'Inde. La physiopathologie de la maladie est complexe, avec une probable prédisposition génétique et l'intervention de l'auto-immunité dans toutes les formes de la maladie.

La peau joue un rôle important dans notre interaction avec le monde et toute modification de la couleur de la peau peut avoir des conséquences psychologiques importantes. En ce sens, le vitiligo a un impact majeur sur la qualité de vie.

Dans cette revue, nous allons détailler les données les plus récentes sur l'épidémiologie du vitiligo et son impact en termes de qualité de vie.



### K. EZZEDINE

Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, Université Paris Est Créteil, CRÉTEIL; Epidemiology in Dermatology and Evaluation of Therapeutics (EpiDermE), EA7379, Université Paris Est Créteil, DHU VIC, CRÉTEIL.

### Épidémiologie

Le vitiligo est la cause la plus fréquente de dépigmentation. Il s'agit d'une maladie auto-immune chronique, évoluant par poussées, de périodicité et d'intensité différentes selon les patients. L'expression clinique de la maladie se traduit par l'apparition progressive de plaques de dépigmentation sans troubles trophiques associés.

La plus grande étude épidémiologique en lien avec le vitiligo a été réalisée en 1977 sur l'île de Bornholm au Danemark, où la prévalence de la maladie était estimée à 0,4 % de la population [1]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans la population des Antilles françaises [2] et dans l'étude "Objectifs Peau", une étude en population générale réalisée en France métropolitaine [3].

Plus généralement, la prévalence mondiale du vitiligo est estimée entre 0,5 % et 2 %, avec des pics de prévalence allant jusqu'à 8,8 % en Inde, probable-

ment en lien avec les vitiligos induits par la pollution [4, 5]. D'autres études de prévalence réalisées au Mexique et au Japon indiquent également des incidences élevées de vitiligo [5]. Une étude, incluant une large population chinoise, et par conséquent évitant le biais de sélection des études en milieu hospitalier, confirme une prévalence globale en Chine de 0,6 %, avec une prévalence plus faible de la forme segmentaire (2,5 % de la prévalence totale) et une prévalence plus élevée du vitiligo focal (36 %) que celles rapportées dans d'autres études [6].

Des différences dans la classification des maladies, le manque de tests diagnostiques de confirmation simples, la réalisation des études dans des populations spécifiques et non représentatives de la population générale pourraient expliquer cette variabilité des données épidémiologiques. De plus, les écarts entre les données de prévalence et d'incidence pourraient être attribuables à un taux de notification plus élevé dans les pays où la stigmatisation sociale et

## Le dossier – Vitiligo

culturelle en rapport avec le vitiligo est plus importante en raison d'un phototype plus foncé et donc de lésions plus visibles [7-11].

La plupart des cas de vitiligo non segmentaire surviennent sporadiquement. Entre 15 % et 20 % des patients atteints de vitiligo ont un ou plusieurs parents au premier degré atteints de vitiligo [12]. Les adultes et les enfants des deux sexes sont également touchés, même si les femmes consultent plus fréquemment, probablement en raison d'une charge sociale plus lourde [7, 8]. La prévalence augmente avec l'âge (0,5 % des enfants < 1 an, 1 % de ceux âgés de 1 à 5 ans, 2,1 % des 5 à 12 ans) [8]. Cette constatation a été confirmée dans une revue qui rapportait des taux de prévalence de 0,06 % à 2,3 % dans la population générale et de 0 % à 2,2 % chez les enfants [9]. Le vitiligo survient généralement entre 10 et 30 ans [5, 6, 10, 11], bien qu'un début plus tardif ne puisse être exclu. Près de la moitié des patients se présentent en consultation pour un primo-diagnostic avant l'âge de 20 ans et près de 70 % à 80 % avant l'âge de 30 ans [5]. L'apparition avant l'âge de 12 ans est fréquente, avec 32 % à 37 % des patients dans cette catégorie d'âge [11-13].

Le vitiligo segmentaire représente environ 15 à 20 % de l'ensemble des vitiligos et a tendance à survenir à un âge plus jeune, c'est-à-dire avant l'âge de 30 ans dans 87 % des cas et avant l'âge de 10 ans dans 41,3 % [14, 15].

Enfin, dans une étude d'association génomique large, les auteurs notaient un *shift* dans la date de début de la maladie de l'enfant à l'adulte, suggérant le rôle de facteurs environnementaux dans l'induction de la maladie [16].

### Qualité de vie et fardeau de la maladie

La peau joue un rôle important dans notre interaction avec le monde et la couleur de la peau est un élément impor-

tant de la perception de la santé d'une personne. En ce sens, toute modification de la couleur de la peau peut avoir des conséquences psychologiques importantes [17]. Historiquement, il existe une littérature abondante témoignant de la stigmatisation sociale associée au vitiligo à travers les siècles et dans différents contextes culturels. À titre d'exemple, la vieille littérature bouddhiste (624-544 avant J.-C.) déclarait que les patients atteints de vitiligo n'étaient pas éligibles à l'ordination [18]. D'autres religions et cultures ont également participé à la stigmatisation sociale des patients atteints de vitiligo. En effet, les théologiens islamiques ont considéré le vitiligo comme une faute au cours du mariage, permettant ainsi au mari ou à la femme de demander le divorce en raison de la survenue de la maladie. De même, dans le Rig-Veda, un livre religieux indien, il est écrit que les personnes souffrant de *switra* (le nom local pour le vitiligo) [19] et leur progéniture ne peuvent pas se marier avec d'autres individus non atteints de vitiligo [18].

Chez les patients atteints de vitiligo, la qualité de vie et le fardeau de la maladie peuvent être mesurés par des instruments génériques en dermatologie tels que le *Daily Life Quality Index* (DLQI). Bien que des instruments génériques tels que le DLQI puissent fournir une image générale de l'altération de la qualité de vie, ils ne parviennent généralement pas à détecter les nuances dans la façon dont les patients gèrent le fardeau global du vitiligo [20, 21]. C'est dans ce contexte qu'au cours de la dernière décennie, plusieurs scores spécifiques pour mesurer l'impact individuel de la maladie ont également été développés tels le *Vitiligo Impact Scale* (VIS) [22], le *Vitiligo Quality Of Life* (VitiQoL) [23] ou le *Vitiligo Impact Patient Scale* (VIPs) [24]. Parmi tous ces scores, seul le VIPs prend en compte le phototype du patient, qui est pourtant une donnée majeure dans le vécu de la maladie avec par ailleurs une validation d'une forme courte de ce score [25].

À la fin des années 1970, Porter *et al.* ont rapporté pour la première fois l'impact majeur du vitiligo sur la qualité de vie des patients et il existe désormais des preuves solides que les patients atteints de vitiligo sont affectés négativement dans leurs relations sexuelles [26-28]. En outre, plusieurs études ont montré que les patients adultes atteints de vitiligo généralisé connaissent une diminution de leur qualité de vie comparable à celle des patients souffrant d'autres maladies cutanées telles que l'eczéma atopique [29, 30] et le psoriasis [30-33]. En effet, de nombreuses personnes ont peur et sont mal à l'aise lorsqu'elles se trouvent en relation avec des personnes atteintes de vitiligo, faisant ainsi subir à ces patients une discrimination. Les patients atteints de vitiligo se plaignent également de ne pas recevoir suffisamment de soutien de la part de leur médecin [28, 34].

Plus récemment, en 2005, une enquête a été menée auprès des membres de la United Kingdom Vitiligo Society montrant que plus de 50 % des personnes interrogées déclaraient que le vitiligo avait un impact important sur leur qualité de vie [35]. Dans cette étude, trouver un traitement efficace et durable était la principale priorité pour les patients ayant répondu à l'enquête et qui étaient atteints des formes les plus sévères. Plus inquiétant, seul un petit nombre de répondants déclarait avoir obtenu des informations sur le vitiligo auprès de leur dermatologue (12,5 %), alors que plus de 80 % obtiennent ces informations de sources non médicales [35].

Plus généralement, plusieurs facteurs peuvent avoir un impact sur la qualité de vie des patients atteints de vitiligo, à savoir l'âge d'apparition, le phototype cutané, l'étendue et la distribution, l'impact du traitement, entre autres. Ainsi, Nogueira *et al.* ont constaté que la plupart des patients atteints de vitiligo avec des zones touchées correspondant à des zones visibles (88 %) se plaignent d'émotions négatives par rapport à ceux présentant des lésions dans des zones

**Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,**  
en partenariat avec le **Laboratoire SVR**, vous invite à la  
*retransmission en direct* via internet de la webconférence :

**DERMATITE ATOPIQUE :  
CETTE MALADIE QUE L'ON CROIT CONNAÎTRE...**

**MARDI 23 NOVEMBRE 2021  
- 20H45 à 22H00 -**

**PROGRAMME**

*Moderateur* : Pr Thierry Passeron, Nice

**Impact méconnu des acariens sur la peau**

*Pr Thierry Passeron, Nice*

**Dermatites Atopiques atypiques : comment ne pas se faire piéger ?**

*Pr Dominique Tennstedt, Bruxelles*

**Présentation de l'innovation Topialyse**



Cette retransmission est accessible sur le site :

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

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

**Inscription obligatoire**

Retransmission réservée aux professionnels de santé.

## Le dossier – Vitiligo

cachées (20 %). La maladie (71 %), la honte (57 %), l'insécurité (55 %), la tristesse (55 %) et l'inhibition (53 %) étaient les émotions négatives les plus citées par les patients présentant des lésions visibles [36, 37].

De même, Parsad *et al.* ont relevé que les lésions du visage, des bras, des jambes et des mains avaient un impact plus important sur le DLQI [27]. Le degré de stigmatisation est probablement lié au milieu culturel et peut donc expliquer certaines des variations du DLQI observées entre les pays [38]. Plus précisément, l'image de soi des patients atteints de vitiligo est considérablement altérée et les instabilités d'humeur sont fréquentes, en particulier chez les adolescents [39]. L'impact psychologique du vitiligo dans l'enfance peut être profond et avoir un effet durable sur l'estime de soi personnelle [40]. Parsad *et al.* ont constaté que les enfants atteints de vitiligo étaient enclins à éviter/restringre les activités sportives et à manquer davantage de jours d'école que ceux qui n'en étaient pas atteints [27].

Dans une autre étude menée aux Pays-Bas, il a été démontré que l'impact du vitiligo survenant au cours de l'enfance peut persister dans la vie adulte avec un impact social [41]. Il convient de noter qu'un article récent sur les problèmes de qualité de vie dans les maladies de la peau chez les enfants a révélé que les personnes atteintes de vitiligo souffrent d'une faible estime d'elles-mêmes, d'une stigmatisation sociale, de honte, d'une tendance à l'évitement de l'intimité, d'anxiété, de dépression, de troubles de l'adaptation, de peur, et qu'elles ont des idées suicidaires ainsi que d'autres comorbidités psychiatriques [42].

Dans une enquête sur Internet menée auprès d'enfants âgés de 0 à 17 ans et de leur famille, la dégradation de la qualité de vie augmentait avec l'âge : ainsi, plus de 90 % des adolescents (15-17 ans) étaient gênés par le vitiligo contre 50 % des enfants âgés de 0 à 14 ans. La locali-

sation du vitiligo sur le visage, les bras et les jambes s'est avérée la plus pénible et était associée aux taquineries et à l'intimidation [39]. Enfin, la dépression et l'anxiété chez les enfants ont été rapportées respectivement par 26 % et 42 % des parents et des soignants [43].

### Conclusion

Le vitiligo est une maladie fréquente dont la prévalence mondiale est estimée à 1 %. Son impact sur la qualité de vie et l'estime de soi est considérable et persiste dans le temps, pouvant avoir des répercussions à l'âge adulte chez les enfants atteints de la maladie. Dans ce contexte, il est important d'écouter les patients et de prendre en charge leur souffrance psychologique en n'hésitant pas à proposer une prise en charge psychologique. À ce jour, il existe des thérapeutiques permettant une prise en charge de la maladie avec des résultats d'autant plus nets que cette prise en charge est précoce.

### BIBLIOGRAPHIE

1. HOWITZ J, BRODTHAGEN H, SCHWARTZ M *et al.* Prevalence of vitiligo. Epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. *Arch Dermatol*, 1977;113:47-52.
2. BOISSEAU-GARSAUD AM, GARSAUD P, CALÈS-QUIST D *et al.* Epidemiology of vitiligo in the French West Indies (Isle of Martinique). *Int J Dermatol*, 2000; 39:18-20.
3. RICHARD MA, CORGIBET F, BEYLOT-BARRY M *et al.* Sex-and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the "OBJECTIFS PEAU" study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1967-1971.
4. BEHL PN, BHATIA RK. 400 cases of vitiligo. A clinico-therapeutic analysis. *Indian J Dermatol*, 1972;17:51-56.
5. SEHGAL VN, SRIVASTAVA G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2007;73:149-156.
6. WANG X, DU J, WANG T *et al.* Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities. *Acta Derm Venereol*, 2013;93:62-65.
7. SINGH M, SINGH G, KANWAR AJ *et al.* Clinical pattern of vitiligo in Libya. *Int J Dermatol*, 1985;24:233-235.
8. ALIKHAN A, FELSTEN LM, DALY M *et al.* Vitiligo: a comprehensive overview. Part. I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:473-491.
9. AL-REFU K. Vitiligo in children: a clinical-epidemiologic study in Jordan. *Pediatr Dermatol*, 2012;29:114-115.
10. KRÜGER C, SCHALLREUTER KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/ adolescents and adults. *Int J Dermatol*, 2012;51:1206-1212.
11. DAS SK, MAJUMDER PP, CHAKRABORTY R *et al.* Studies on vitiligo. I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol*, 1985;2:71-78.
12. TAÏEB A, PICARDO M. in "Vitiligo". Ch.1.2.1 (eds Picardo, M. & Taïeb, A.) 13-24tf (Springer, 2010).
13. EZZEDINE K, DIALLO A, LÉAUTÉ-LABRÈZE C *et al.* Pre-vs. post-pubertal onset of vitiligo: multivariate analysis indicates atopic diathesis association in pre-pubertal onset vitiligo. *Br J Dermatol*, 2012;167:490-495.
14. NICOLAIDOU E, ANTONIOU C, MINIATI A *et al.* Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*, 2012;66:954-958.
15. EZZEDINE K, SILVERBERG N. A Practical Approach to the Diagnosis and Treatment of Vitiligo in Children. *Pediatrics*, 2016;138:e20154126.
16. JIN Y, SANTORICO SA, SPRITZ RA. Pediatric to Adult Shift in Vitiligo Onset Suggests Altered Environmental Triggering. *J Invest Dermatol*, 2020;140:241-243.e4.
17. SILVERBERG JL, SILVERBERG NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality-of-life impairment. *JAMA Dermatol*, 2013;149:159-164.
18. GAUTHIER YBL. Historical aspects. Heidelberg: Springer Verlag; 2010.
19. EZZEDINE K, ELEFTHERIADOU V, WHITTON M *et al.* Vitiligo. *Lancet*, 2015;386:74-84.
20. EZZEDINE K, GRIMES PE, MEURANT JM *et al.* Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes. *Br J Dermatol*, 2015;173:607-609.
21. LINTHORST HOMAN MW, SPULS PI, DE KORTE J *et al.* The burden of vitiligo: patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 2009;61:411-420.



## I Le dossier – Vitiligo

# Vitiligo : prise en charge et perspectives thérapeutiques

**RÉSUMÉ :** Il existe aujourd'hui des solutions efficaces pour de nombreux vitiligos. Il est d'abord indispensable de déterminer si ce dernier est en phase active. Si tel est le cas, il est alors urgent de proposer un traitement pour bloquer cette évolutivité. Dans les vitiligos non actifs, le traitement de référence est aujourd'hui bien codifié et repose sur l'association d'une photothérapie (naturelle ou en cabine) et d'un traitement topique. Les traitements chirurgicaux sont utiles pour les vitiligos localisés et stables et pour les formes segmentaires. Le maquillage médical apporte une aide non négligeable en attendant la repigmentation ou sur les zones résistantes. La dépigmentation reste indiquée dans les formes très extensives.

Enfin, de nouvelles approches thérapeutiques sont en cours de développement et pour certaines dans des phases très avancées. Elles offrent des perspectives à relativement court terme particulièrement encourageantes.



**T. PASSERON**

Université Côte d'Azur,  
Service de Dermatologie, CHU de NICE;  
Université Côte d'Azur, Inserm U1065, C3M, NICE.

Le vitiligo est une pathologie fréquente qui entraîne un retentissement parfois majeur sur la qualité de vie des personnes atteintes. La demande thérapeutique est donc souvent importante. La physiopathologie du vitiligo est aujourd'hui bien mieux connue et les avancées récentes laissent envisager de nouvelles approches thérapeutiques dans un avenir très proche. Si ces perspectives sont pleines d'espoir, il est important de savoir que des solutions efficaces existent déjà et permettent d'aider chaque jour de nombreux patients. Il est inconcevable en 2021 pour une personne souffrant du vitiligo de s'entendre encore dire que son problème est psychologique et qu'on ne peut rien y faire ! Aussi incroyable que cela puisse paraître compte tenu des centaines de publications et recommandations internationales existantes, ce discours est encore tenu par de nombreux médecins, y compris par des dermatologues.

L'objectif de cet article est de présenter de façon très pratique la prise en charge

des personnes souffrant de vitiligo. Nous aborderons enfin rapidement les perspectives.

### Quels sont les objectifs du traitement ?

De façon optimale, la prise en charge doit suivre 3 objectifs complémentaires :

- stopper la perte mélanocytaire : bloquer la dépigmentation ;
- induire la différenciation et la prolifération des mélanocytes : induire la repigmentation des plaques (**processus long nécessitant 6 à 24 mois de traitement**) ;
- prévenir les récurrences.

### Savoir reconnaître une forme active de vitiligo

Le vitiligo est une pathologie chronique qui évolue souvent par poussées. Il est impossible de prédire l'évolutivité au long cours d'un vitiligo et il n'existe pas



**Fig. 1.** **A:** signe de Koebner. Noter aussi la présence de lésions débutantes de dépigmentation en confetti. **B:** bords hypochromiques. Ici visibles car peau foncée mais nécessitent en général un examen en lumière de Wood pour être bien visualisés. **C:** dépigmentation en confetti. **D:** vitiligo inflammatoire. La dépigmentation centrale n'est pas encore visible en lumière normale mais un examen en lumière de Wood permet de voir que le centre des lésions annulaires inflammatoires est en cours de dépigmentation. Noter également la dépigmentation en confetti mieux visible sur l'épaule droite.

pour l'instant de marqueur biologique fiable d'activité. Mais il existe des signes cliniques simples montrant une forte évolutivité de la maladie [1] :

- signe de Koebner (**fig. 1A**) ;
- bords hypochromiques et mal limités des lésions (**fig. 1B**) ;
- dépigmentation dite en confetti (**fig. 1C**) ;
- bordure inflammatoire (rare) (**fig. 1D**).

Il est indispensable de détecter des formes actives de vitiligo car le traitement pour bloquer la poussée doit alors être mis en œuvre en urgence.

### Comment traiter un vitiligo actif ?

C'est une urgence thérapeutique car il est plus aisé et rapide de bloquer une poussée que de repigmenter les lésions.

Les données restent basées sur des études ouvertes ou rétrospectives mais l'approche fait consensus [2, 3].

Il faut associer :

- mini-pulses de cortisone pendant 3 à 6 mois (ex : méthylprednisolone 16 mg

samedi et dimanche chez l'adulte, 8 mg  $\times$  2/sem chez le grand enfant, 4 mg  $\times$  2/sem chez le petit enfant et 2 mg  $\times$  2/sem chez le nourrisson). Chez l'enfant en phase de croissance, un avis pédiatrique doit être demandé au-delà de 3 mois de traitement ;

- photothérapie UVB spectre étroit 2 à 3 fois/sem pendant 6 mois (qui a une action sur l'activité et stimule également la repigmentation).

Cette association bloque les poussées dans plus de 90 % des cas. Chez le petit enfant, la photothérapie ne pourra pas se faire. Les mini-pulses se font donc seuls mais, selon la saison, une exposition solaire modérée mais régulière est à conseiller pour stimuler la repigmentation.

### Comment stimuler la repigmentation dans les formes non actives ?

Avec les traitements actuels, une repigmentation complète ou quasi complète est obtenue dans :

- 70 à 80 % des cas sur le visage ;
- 50 % des cas sur le corps ;
- 25 à 30 % sur les saillies osseuses ;
- reste exceptionnelle sur les extrémités des mains et des pieds.

Mais il faut entre 6 et 24 mois de traitement pour y parvenir.

Il est indispensable d'attendre au moins 6 mois avant de juger d'une réponse à un traitement. Le patient doit être clairement prévenu que le traitement est long et souvent fastidieux car beaucoup arrêtent le traitement après 1 à 2 mois en ne voyant pas de résultats.

Sans UV (qu'ils soient naturels, en cabine, en lampe ou laser), il est quasiment impossible de repigmenter un vitiligo. Il est inutile de proposer un traitement topique sans UV associés [4]. Si cela est possible, les UVB doivent être préférés à la PUVAthérapie. Pour

## Le dossier – Vitiligo

<b>Indication des cabines UVB à spectre étroit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitiligos touchant au moins 5 à 10 % de la surface corporelle totale</li> <li>• Vitiligos actifs quelle que soit la surface atteinte</li> </ul>
<b>Indication des lampes et lasers excimer et des lampes UVB à domicile</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vitiligos touchant de petites surfaces</li> <li>• Vitiligos segmentaires</li> <li>• Post-greffe de suspension épidermique</li> </ul>
<b>Dose de départ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 200 mJ/cm<sup>2</sup> pour tous les phototypes</li> </ul>
<b>Augmentation des doses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 à 20 % par séance</li> </ul>
<b>Nombre de séances hebdomadaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 à 3</li> </ul>
<b>Ajustement des doses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'érythème : augmenter la dose de 10 à 20 %</li> <li>• Érythème rosé asymptomatique : maintenir la dose jusqu'à disparition de l'érythème puis augmenter de 10-20 %</li> <li>• Érythème rouge asymptomatique : stop photothérapie jusqu'à ce que l'érythème devienne rosé puis reprendre à la dernière dose tolérée</li> <li>• Érythème symptomatique (douleur et bulles) : stop photothérapie jusqu'à cicatrisation et érythème rosé puis reprendre à la dernière dose tolérée</li> </ul>
<b>Doses maximales par séance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visage : 1 500 mJ/cm<sup>2</sup></li> <li>• Corps : 3 000 mJ/cm<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Âge minimum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quand l'enfant est capable de rester seul en cabine en gardant les coques de protection (en général entre 7 et 10 ans selon les enfants)</li> </ul>
<b>Traitement des paupières</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les paupières peuvent être exposées si on garde les yeux fermés pendant la séance</li> </ul>
<b>Zones sensibles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Couvrir le visage si celui-ci n'est pas atteint</li> <li>• Protéger les zones génitales chez l'homme</li> <li>• Protéger les aréoles mammaires chez la femme (surtout si phototypes I à III)</li> </ul>
<b>Nombre de séances</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 à 60 séances avant d'évaluer la réponse au traitement</li> </ul>

Tableau 1 : La photothérapie du vitiligo.

les atteintes localisées, les lampes et lasers excimer ont un grand intérêt. Il est important de noter qu'il existe maintenant des lampes UVB à spectre étroit enfin abordables pour les patients. Ces lampes permettent une photothérapie à domicile et sont très utiles pour des vitiligos localisés. L'exposition solaire peut être proposée pendant la saison estivale. On doit alors conseiller aux patients de s'exposer au moins 3 ou 4 fois par semaine, sans crème solaire, jusqu'à ce que leur peau devienne bien rose.

Il est par ailleurs important de noter qu'il est aujourd'hui démontré que les patients ayant un vitiligo ont moins de risques de développer un cancer cutané et notamment ont 3 fois moins de risques de faire un mélanome [5]. Il n'y a pas non plus de surrisque de cancers cutanés avec la photothérapie UVB spectre étroit dans le vitiligo (et ce jusqu'à au moins 400 séances) [6]. Il n'y a pas non plus d'augmentation de risque si les UVB sont associés au tacrolimus [7].

Il existe maintenant des recommandations bien établies pour la photothérapie dans le vitiligo [8]. Ces dernières sont résumées dans le **tableau 1**.

Pour une efficacité optimale les UV doivent impérativement être associés à un traitement topique. Là encore, il existe de nombreuses études et même des méta-analyses confirmant l'intérêt de ces associations [2, 9].

Sur le visage et autres parties sensibles, le tacrolimus à 0,1 % (y compris chez l'enfant) ou le pimecrolimus à 1 % doivent être utilisés à raison de 2 fois par jour. Cette prescription est malheureusement encore hors AMM malgré de nombreuses études méthodologiquement très robustes [10, 11].

>>> Sur le corps, un dermocorticoïde fort peut tout à fait remplacer le tacrolimus. Il doit être utilisé une fois par jour, le soir de préférence, et de façon séquentielle (par exemple 5 j/7) [2].

Bien que l'importance d'un stress oxydatif cellulaire soit clairement démontré dans le vitiligo, les traitements antioxydants en topique ou par voie orale n'avaient jusqu'alors pas montré leur efficacité dans des études solides. En utilisant un antioxydant de dernière génération par voie orale (de la superoxyde dismutase [SOD] gastro-protégée), nous venons de montrer dans une étude randomisée *versus* placebo que l'association de cette SOD aux UVB spectre étroit permettait plus de 2 fois plus de repigmentation que les UVB avec le placebo [12]. Compte tenu de l'excellente tolérance de cette SOD, elle peut tout à fait être conseillée en association aux UV et au traitement topique mais elle ne pourra en aucun cas se substituer à ce traitement.

### ■ Quelle est la place des greffes ?

Les greffes ont deux principales indications dans le vitiligo. Elles peuvent être

proposées, après échec du traitement médical, pour :

- les vitiligos stables depuis au moins 1 an ET localisés ;
- les vitiligos segmentaires.

Il existe de nombreuses techniques [13] :

- suspensions épidermiques ;
- succion épidermique puis greffe ;
- greffe de peau mince ;
- mini-greffes ;
- culture *in vitro* de suspensions de kératinocytes et de mélanocytes.

Les suspensions épidermiques ont notre préférence et bénéficient à présent de kits agréés qu'il est possible d'utiliser en cabinet.

### Comment prévenir les récurrences ?

Il est important de savoir que 40 à 50 % des lésions de vitiligo récidivent dans la première année post-repigmentation.

Pour les atteintes limitées (par exemple, le visage), nous avons pu montrer que

le tacrolimus 0,1 % 2 fois/sem (sans nécessité d'exposition solaire) diminue le risque de 40 % à 9,7 % [14]. Les dermo-corticoïdes selon le même schéma sont probablement aussi efficaces mais cela n'a pas été démontré.

Pour les atteintes diffuses, il est possible de discuter des UVB 1 à 2 fois/mois en entretien. Cette attitude, partagée par de nombreux experts, ne repose cependant pas sur des études.

Certains traitements par voie systémique en cours de développement pourraient avoir un intérêt pour stopper l'évolution et les récurrences de vitiligo.

### Quelle place pour la dermopigmentation et le maquillage médical ?

La dermopigmentation ne doit être proposée que pour les lèvres et les aréoles mammaires. Sur ces zones, le résultat esthétique est souvent très bon. Elle ne doit en aucun cas être proposée sur les

autres parties du corps qui vont varier de couleur pendant l'année et parfois s'étendre ou se repigmenter. Le résultat est alors le plus souvent très inesthétique.

Le maquillage médical est toujours très utile. Il est démontré qu'il améliore significativement la qualité de vie des personnes [15]. Il peut être proposé sur les zones résistantes mais aussi en attendant que le traitement médical permette la repigmentation. Les autobronzants sont également utiles, notamment pour les personnes ayant des phototypes relativement clairs.

### Quand et comment proposer une dépigmentation ?

La dépigmentation peut se discuter pour des personnes ayant des surfaces dépigmentées de plus de 50 %. Les produits dépigmentants chimiques tels que le MEBH (monobenzyléther d'hydroquinone) ne sont plus disponibles en France. Les lasers dépigmentants ont montré une efficacité similaire (environ

	Cibles	Traitement	Stade de développement
1 <sup>re</sup> génération	CXCL10	Anticorps	Preuve de concept chez la souris
	JAK	Statines	<b>Résultats négatifs chez l'Homme</b>
	Th1/Th17	Inhibiteurs de JAK topiques et systémiques	<b>Premiers résultats positifs chez l'Homme</b> <b>Essais prospectifs en cours</b>
		Aprémilast Anti-IL17	<b>Résultats d'études randomisées négatifs</b> <b>Étude pilote avec résultats négatifs</b>
2 <sup>e</sup> génération	HSP70	Injections d'ADN mutant	Étude de preuve de concept positive chez l'animal
	Cellules T résidentes mémoires CXCR3 IL15	Anticorps	Preuve de concept positif chez l'animal
	NK / CD8 (NKG2D)	Anticorps	0
	TREGS	IL2 faibles doses Activation de TREGS spécifiques	0 0
	Prévenir l'apoptose initiale des mélanocytes	Anticorps anti-CXCR3B	0
	Stimulation de la repigmentation	Agonistes de WNT ou inhibiteurs de GSK3b en topique	Étude sur peau <i>ex vivo</i> chez l'Homme positive

Tableau II : Adapté de [18].

## Le dossier – Vitiligo

70 % de succès) après 1 à 3 séances. Des séances d'entretien après l'été sont souvent nécessaires, surtout sur les zones photo-exposées telles que le visage [16]. Pour de petites zones, la cryothérapie est une option intéressante [17].

### Quelles sont les perspectives ?

Les perspectives sont nombreuses et certaines sont à un stade avancé de développement [18]. Les inhibiteurs de la voie JAK sont les plus avancés et ont déjà montré des résultats positifs. Le ruxolitinib en crème a montré, dans une étude multicentrique de phase II, une belle efficacité sur le visage avec 57,6 % des patients avec repigmentation > 50 % à 1 an et 1/3 avec repigmentation > 90 % [19]. L'efficacité est moindre sur le corps, et le traitement reste décevant sur les mains et les pieds. Il est probable que ces résultats soient bien meilleurs lorsque la crème sera associée à des UVB, ce qui n'était pas le cas dans cette première étude. La tolérance a été bonne avec essentiellement des réactions acnéiformes sur le visage, qualifiées de légères. Une étude de phase III chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans est en cours.

Les inhibiteurs de JAK par voie orale sont également en développement. Les études prospectives sont en cours. Ces traitements systémiques seront vraisemblablement réservés aux patients ayant des vitiligos étendus et/ou actifs.

D'autres traitements sont en développement mais dans des stades moins avancés. Ils sont résumés dans le **tableau II**.

### BIBLIOGRAPHIE

1. VAN GEEL N, PASSERON T, WOLKERSTORFER A *et al*. Reliability and validity of the Vitiligo Signs of Activity Score (VSAS). *Br J Dermatol*, 2020;183:883-890.
2. PASSERON T. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatol Clin*, 2017;35:163-170.
3. TOVAR-GARZA A, HINOJOSA JA, HYNAN LS *et al*. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br J Dermatol*, 2019;180:193-194.
4. OSTOVARI N, PASSERON T, LACOUR JP *et al*. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure in difficult to treat sites. *Arch Dermatol*, 2006;142:252-253.
5. TEULINGS HE, OVERKAMP M, CEYLAN E *et al*. Decreased risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in patients with vitiligo: a survey among 1307 patients and their partners. *Br J Dermatol*, 2013;168:162-171.
6. BAE JM, JU HJ, LEE RW *et al*. Evaluation for Skin Cancer and Precancer in Patients With Vitiligo Treated With Long-term Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol*, 2020;156:529-537.
7. JU HJ, HAN JH, KIM MS *et al*. The long-term risk of lymphoma and skin cancer was not increased after topical calcineurin inhibitor use and phototherapy in a cohort of 25,694 patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1619-1627.
8. MOHAMMAD TF, AL-JAMAL M, HAMZAVI IH *et al*. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:879-888.
9. DONG Y, YANG Q, GUO B *et al*. The effects of tacrolimus plus phototherapy in the treatment of vitiligo: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*, 2021;313:461-471.
10. PASSERON T, OSTOVARI N, ZAKARIA W *et al*. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*, 2004;140:1065-1069.
11. SENESCHAL J, DUPLAINE A, MAILLARD H *et al*. Efficacy and safety of tacrolimus 0.1% for the treatment of facial vitiligo: a multicenter randomized, double-blinded, vehicle-controlled study. *J Invest Dermatol*, 2021;141:1728-1734.
12. FONTAS E, MONTAUDIÉ H, PASSERON T. Oral gliadin-protected superoxide dismutase in addition to phototherapy for treating non-segmental vitiligo: A 24-week prospective randomized placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:1725-1729.
13. JU HJ, BAE JM, LEE RW *et al*. Surgical Interventions for Patients With Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2021;157: 307-316.
14. CAVALIE M, EZZEDINE K, FONTAS E *et al*. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*, 2015; 135:970-974.
15. HOSSAIN C, PORTO DA, HAMZAVI I *et al*. Camouflaging Agents for Vitiligo Patients. *J Drugs Dermatol*, 2016;15: 384-387.
16. BOUKARI F, LACOUR JP, ORTONNE JP *et al*. Laser-assisted depigmentation for resistant vitiligo: a retrospective case series with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:374-377.
17. VAN GEEL N, DEPAEPE L, SPEECKAERT R. Laser (755 nm) and cryotherapy as depigmentation treatments for vitiligo: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1121-1127.
18. PASSERON T. First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. *Lancet*, 2020;396:74-75.
19. ROSMARIN D, PANDYA AG, LEBWOHL M *et al*. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2020;396:110-120.

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

## Le dossier – Vitiligo

### EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

#### Physiopathologie du vitiligo

- Une meilleure compréhension des mécanismes immunitaires au cours du vitiligo permet d'envisager le développement de nouveaux traitements.
- Le vitiligo est lié à une réponse immunitaire de type 1 avec production importante d'IFN $\gamma$  et de TNF $\alpha$ .
- La présence de lymphocytes T résidents mémoires permet d'expliquer la récurrence des lésions au même endroit après repigmentation.
- Un défaut du système de régulation est retrouvé au cours du vitiligo.

#### Épidémiologie et impact sur la qualité de vie

- Le vitiligo est une maladie auto-immune fréquente dont l'expression clinique est une dépigmentation de la peau pouvant atteindre toute la surface corporelle.
- La prévalence de la maladie varie de 0,5 à 8 % en fonction des régions du monde.
- L'impact sur la qualité de vie et l'estime de soi est majeur et ne doit pas être sous-estimé.
- Cet impact peut persister dans le temps et avoir des répercussions à l'âge adulte chez les enfants atteints de la maladie.

#### Vitiligo: prise en charge et perspectives thérapeutiques

- Les vitiligos en phase active doivent être traités en urgence.
- La repigmentation du vitiligo est un processus long qui nécessite le plus souvent entre 6 et 24 mois de traitement.
- Sans UV (naturels, ou en cabines ou lampes), il est quasiment impossible de repigmenter des vitiligos.
- Le traitement de référence actuel est l'association de photothérapie et de traitement topique (inhibiteurs de la calcineurine ou dermocorticoïdes).
- Une fois la repigmentation obtenue, un traitement préventif peut se discuter.

# Le psoriasis en France : quel regard des patients sur leur bien-être et sur la qualité de leur prise en charge ?

Marie-Aleth Richard,<sup>1</sup> Laurent Misery,<sup>2</sup> Jean-Michel Joubert,<sup>3</sup> Grégory Caillet,<sup>3</sup> Roberte Aubert<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, Vénérologie et Cancérologie Cutanée, CHU de Marseille, Hôpital de la Timone; <sup>2</sup>Service de Dermatologie et Vénérologie, CHRU de Brest; <sup>3</sup>Almirall France, Paris; <sup>4</sup>France Psoriasis, Paris.

Le psoriasis représente l'une des maladies cutanées inflammatoires chroniques les plus fréquentes et invalidantes.<sup>1</sup> Selon une étude épidémiologique récente,<sup>2</sup> on estime que 2,3 millions d'adultes en France en souffrent. Le fardeau psychosocial de la maladie est important, avec une qualité de vie fortement altérée.<sup>3</sup> Le psoriasis peut compromettre plusieurs domaines de la vie, dont le travail, les relations sociales et la vie familiale.<sup>4</sup> L'anxiété et la dépression sont fréquentes et touchent non seulement les patients mais aussi leur entourage.<sup>4</sup>

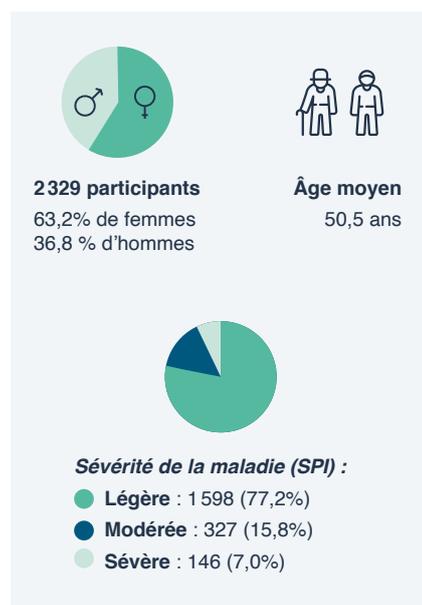
Au cours des trois dernières décennies, d'importantes avancées ont vu le jour dans le traitement du psoriasis permettant d'envisager des rémissions durables.<sup>5</sup> Malgré ce progrès, une majorité de patients continue à souffrir de cette maladie.<sup>1</sup> Afin de comprendre et prendre en compte cette souffrance, il est important de s'intéresser à la perception du patient, de son bien-être global et de sa prise en charge.

Pour ces raisons, nous avons entrepris une grande enquête pour explorer le vécu des patients atteints de psoriasis en France. Cette étude a été menée dans le cadre du programme *Printemps des maladies inflammatoires chroniques de la peau*, auprès des adhérents de l'association France Psoriasis, seule association de patients consacrée à

cette maladie en France. Les 15 000 adhérents de l'association ont été invités à participer à l'enquête par courrier électronique. Tout adhérent âgé de 18 ans et plus, atteint de psoriasis et ayant donné son accord au recueil de leurs données était éligible. Un questionnaire à remplir au moyen d'une interface web, leur a été adressé. Les données démographiques ont été recueillies, ainsi que des réponses aux questions sur leur perception de la maladie et de sa prise en charge. Les participants ont également été invités à compléter un certain nombre de PREMS (patient-reported experience measures) s'intéressant à la relation du patient à sa maladie, en particulier le Simplified Psoriasis Index (SPI)<sup>6</sup> et le Well-Being Questionnaire (W-BQ12).<sup>7</sup>

## LES PARTICIPANTS

FIGURE 1. *Caractéristiques des participants à l'enquête*



## LE PSORIASIS, UNE MALADIE QUI PEUT ÊTRE SÉVÈRE

La sévérité de la maladie a été évaluée au moyen du questionnaire SPI. Cette évaluation prend en compte l'étendue et l'activité inflammatoire des lésions. Il est à noter que 23% des patients présentaient un psoriasis modéré ou sévère. À la question « Avez-vous l'impression que votre dermatose s'aggrave? », 41% considéraient que c'était le cas.

## UN BIEN-ÊTRE ALTÉRÉ, SURTOUT DANS LES FORMES SÉVÈRES DU PSORIASIS

Le bien-être des participants a été évalué au moyen de l'auto-questionnaire W-BQ12, échelle globale mesurant le bien-être psychologique, courte, fiable et validée. Ce score peut varier entre 0 (une perception de bien-être la plus négative possible) et 36 (une perception de bien-être la plus positive possible).

Dans l'enquête, le score moyen ( $\pm$  ET) des participants était de  $18,8 \pm 7,1$ , et était d'autant plus bas que la sévérité du psoriasis était importante (de  $19,4 \pm 7,1$  pour le psoriasis léger à  $14,6 \pm 7,1$  pour le psoriasis sévère).

Une analyse de régression logistique multivariée a été réalisée afin d'identifier des variables éventuellement liées à l'appréciation du bien-être des participants. Les variables évaluées dans le modèle étaient les suivantes : l'âge, le sexe, la qualité de vie, la localisation des lésions psoriasiques, la sévérité du psoriasis, le stress, la productivité, la somnolence, la fatigue, et le niveau de participation aux activités et à la vie familiale. Parmi celles-ci, seuls l'âge, le sexe, la localisation des lésions et surtout la sévérité du psoriasis étaient associés à une altération du bien-être (FIGURE 1). Avoir un psoriasis sévère et être une femme étaient les deux conditions pour une dépréciation du score W-BQ12 :  $-8,0$  [IC 95% :  $-11,9$  à  $-4,2$ ;  $p < 0,001$ ] pour la première et  $-9,1$  [ $-10,9$  à  $-7,3$ ;  $p < 0,001$ ] pour la deuxième (FIGURE 2).

1. Griffiths et al. Psoriasis. Lancet 2021; 397: 1301-1315.
2. Richard et al. Sex- and age-adjusted prevalence estimates of five chronic inflammatory skin diseases in France: results of the «OBJECTIFS PEAU» study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 1967-1971.
3. Langley et al. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2: ii18-23.
4. Nguyen et al. The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review. Clin Cosmet Investig Dermatol 2016; 9: 383-392.
5. Reid and Griffiths. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. Acta Derm Venereol 2020; 100: adv00032.
6. Chularojanamontri et al. The Simplified Psoriasis Index (SPI): a practical tool for assessing psoriasis. J Invest Dermatol. 2013; 133: 1956-62.
7. Plowright et al. Evaluating the 12-item Well-Being Questionnaire for use in multinational trials. Qual Life Res 1999; 8: 650.

## UNE SATISFACTION DE LA PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS QUI INTERROGE

La moitié des participants était suivie par un dermatologue (21 % à l'hôpital et 30 % en ville) et 22 % par un médecin généraliste (TABLEAU 1). Parmi les autres, 25 % déclaraient ne con-

sulter aucun médecin pour leur psoriasis. Parmi les patients ayant un psoriasis sévère, 58 % étaient suivis par un dermatologue, mais 29 % déclaraient n'être suivis par aucun professionnel

de santé (TABLEAU 1). En outre, 12 % des participants se sont vus proposer un soutien psychologique, mais un quart de ceux-ci l'ont refusé.

TABLEAU 1. *Professionnels de santé impliqués dans la prise en charge*

Participants	Ensemble de participants	Psoriasis de sévérité légère	Psoriasis de sévérité modérée	Psoriasis sévère
Médecin suivant le psoriasis	N = 2 329	N = 1 598	N = 327	N = 146
Dermatologue hospitalier	492 (21,1%)	294 (18,4%)	68 (20,1%)	52 (35,6%)
Dermatologue de ville	705 (30,3%)	500 (31,3%)	103 (31,5%)	33 (22,6%)
Médecin généraliste	522 (22,4%)	439 (27,5%)	47 (14,4%)	18 (12,3%)
Autre professionnel de la santé	27 (1,2%)	24 (1,5%)	2 (0,6%)	1 (0,7%)
Personne	582 (25,0%)	341 (21,3%)	107 (32,7%)	42 (28,8%)

« Êtes-vous satisfait de la prise en charge de votre dermatose ? » : 31 % n'en étaient pas satisfaits, 56 % étaient satisfaits, et 14 % déclaraient ne pas avoir d'avis. La proportion de non-satisfaits augmentait avec la sévérité de la maladie, de 23 % pour les patients porteurs d'un psoriasis léger à 48 %

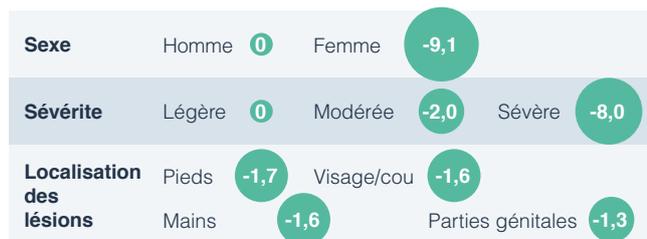
pour le psoriasis modéré et 58 % pour le psoriasis sévère.

Une analyse de régression logistique multivariée a été réalisée avec la non-satisfaction de la prise en charge comme variable à expliquer. Les mêmes variables que pour le well-being ont été entrées dans le modèle.

L'âge, le sexe, la sévérité du psoriasis et la localisation des lésions étaient les variables isolées par le modèle. La sévérité du psoriasis était la variable la plus étroitement associée à la non-satisfaction, avec un odds ratio de 4,5 [2,9 à 7,1;  $p < 0,001$ ] (FIGURE 3).

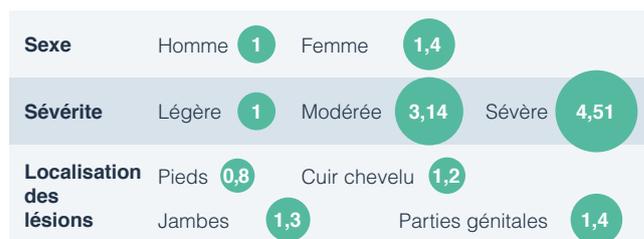
## LA SÉVÉRITÉ DU PSORIASIS EST UN DÉTERMINANT IMPORTANT DU BIEN-ÊTRE ET DE LA SATISFACTION DE LA PRISE EN CHARGE

FIGURE 2. *Altération du score de bien-être W-BQ12*



La taille des bulles représente l'importance de la réduction du score W-BQ12 dans les différents sous-groupes de participants.

FIGURE 3. *Non-satisfaction de la prise en charge*



La taille des bulles représente l'odds ratio dans les différents sous-groupes de participants par rapport à un groupe de référence (homme, sévérité légère ou absence de lésions).

## CE TRAVAIL SOULÈVE DES QUESTIONS SUR LA PRISE EN CHARGE DU PSORIASIS QU'IL EST IMPORTANT DE S'APPROPRIER

Cette enquête a permis de décrire en partie le vécu des patients souffrant de psoriasis. Elle montre que, pour une proportion importante de patients, le bien-être est altéré et la perception de la prise en charge est insatisfaisante. Ce travail apporte des éléments nouveaux sur ces deux sujets. Il ne nous renseigne cependant ni sur l'interaction dynamique entre la sévérité de la maladie, le bien-être et la qualité de la prise en charge, ni sur les causes sous-jacentes de ces altérations.

Les résultats posent des questions importantes à prendre en compte si nous voulons améliorer la qualité de vie de ces patients. Tout d'abord, il est étonnant que presque un quart des patients, et notamment ceux avec une maladie sévère, déclare ne pas consulter de médecin pour leur psoriasis et il est clairement important d'en comprendre la raison. En second lieu, les moteurs de l'altération du bien-être du patient restent à expliquer. Il semble essentiel de les identifier pour envisager de les prendre en charge.

Enfin, à une époque où un traitement adapté peut effectivement contrôler la maladie, la non-satisfaction d'une proportion non-négligeable des patients vis-à-vis de leur prise en charge nous interpelle.

De telles interrogations appellent sans doute des travaux plus approfondis sur ces sujets, qui pourraient être menés collégialement avec les représentants des patients et l'expérience des différents acteurs de la prise en charge.

Almirall soutient le *Printemps des maladies cutanées chroniques inflammatoires*.

Cette initiative réunit cinq associations de patients qui ont mené une étude dédiée aux maladies inflammatoires chroniques de la peau, qui touchent près de 10 millions de Français : eczéma, psoriasis, acné et maladie de Verneuil.



## I Revues générales

# Comment je prends en charge un phénomène de Raynaud de l'adulte

**RÉSUMÉ :** Le phénomène de Raynaud (PR) est le plus fréquent des acrosyndromes vasculaires. Sa prévalence est comprise entre 3,5 et 5 % de la population générale. Il existe une nette prédominance féminine. Dans la forme primitive, l'âge de début se situe avant 40 ans.

Un bilan minimum comportant une recherche d'anticorps antinucléaires et une capillaroscopie est indiqué pour différencier un PR primitif d'un PR secondaire, associé à un écho-Doppler artériel des membres supérieurs en cas de PR unilatéral.

Le traitement du PR primitif repose essentiellement sur la protection vis-à-vis du froid et les inhibiteurs calciques. Dans le PR secondaire, un traitement de fond par inhibiteur calcique est habituellement recommandé, associé à des perfusions d'iloprost en cas d'ulcérations digitales et à du bosentan chez les patients souffrant de sclérodémie systémique avec ulcérations digitales récidivantes.



**P. SENET**

Service de Dermatologie,  
UF de Dermatologie vasculaire, Hôpital Tenon,  
PARIS.

Le phénomène de Raynaud (PR) est le plus fréquent des acrosyndromes vasculaires paroxystiques. Sa prévalence est estimée entre 3,5 et 10 % de la population française. Cependant, il existe d'importantes variations géographiques : sa fréquence est élevée dans les zones froides (jusqu'à 19 % dans les Alpes) et plus faible dans les zones chaudes (3 % en Italie ou en Espagne). Il est dû à une interruption paroxystique, brutale et transitoire du flux artériel digital des mains et plus rarement des pieds. Les enjeux d'une consultation pour un phénomène de Raynaud consistent à en faire le diagnostic positif grâce à l'interrogatoire et à l'examen clinique, à préciser sa nature primitive ou secondaire, et à proposer un traitement adapté à sa sévérité [1].

### Faire le diagnostic positif de phénomène de Raynaud

Le diagnostic est clinique, fait sur l'interrogatoire et sur photos. La prépondérance

féminine est très nette. Le blanchiment des doigts au froid est paroxystique. C'est la phase syncopale, seule indispensable au diagnostic. La phase cyanique, liée à une désaturation du sang au niveau local, puis la phase hyperhémique rouge, liée à la vasodilatation réactionnelle, ne sont pas constantes. Une sensation de doigts morts, de dysesthésies ou de brûlures accompagne souvent une ou plusieurs phases du Raynaud et sont également transitoires.

Les facteurs déclenchants sont le froid et l'humidité, quelquefois les émotions et le tabac. Certains médicaments comme la bléomycine, les bêtabloquants (même en collyres), les antimigraineux, l'interféron alpha ou bêta, et la bromocriptine peuvent déclencher ou aggraver des phénomènes de Raynaud [2].

Le diagnostic peut être plus difficile :  
– en cas de phase cyanique pure, sans phase syncopale associée, ce qui peut survenir après plusieurs années d'évolution d'un PR ;



**Fig. 1 :** Diagnostics différentiels des acrosyndromes vasculaires. **A :** phénomène de Raynaud (paroxystique au froid); **B :** acrocyanose (non douloureux, permanent); **C :** hématome digital spontané (récidivant, permanent – quelques jours –, douloureux); **D :** engelures (papules – quelques jours –, prurit); **E :** érythromalgie (paroxystique, au chaud, douloureux); **F :** ischémie/nécrose digitale (permanent, douloureux).

– en cas d’association à un canal carpien quand des acroparesthésies sont présentes en dehors des phases paroxystiques;  
 – en cas d’association, fréquente, à une acrocyanose ou à des engelures, ce qui est courant car le terrain (femme jeune et mince) est le même.

Il faut distinguer le PR d’autres acrosyndromes vasculaires (**fig. 1**):

● **Acrocyanose essentielle ou primitive**

Il s’agit d’une hypersensibilité au froid, permanente, bilatérale, non douloureuse, survenant dans 90 % des cas chez une femme, le plus souvent jeune, mince ou ayant récemment perdu du poids. L’examen retrouve des mains froides, une coloration bleue ou rouge des extrémités, voire un discret œdème des doigts, permanent, accentué par le froid.

● **Érythromalgie**

Il s’agit d’un acrosyndrome paroxystique rare, au chaud et soulagé par le froid, se caractérisant par des douleurs intenses et paroxystiques des extrémités, associées à une rougeur et à une température élevée lors des poussées. Il existe des formes primitives et des formes secondaires notamment à des syndromes myéloprolifératifs ou à une neuropathie des petites fibres.

● **Engelures**

Les engelures sont des lésions dermiques inflammatoires liées à une hypersensibilité au froid, apparaissant par temps froid et humide plutôt chez des femmes. Leur survenue est aiguë, surtout à la face dorsale des doigts ou des orteils, mais il s’agit d’un acrosyndrome dit permanent car les lésions durent plusieurs jours avant de regresser. L’évolution est réci-

divante, avec des poussées quelquefois subintraitées.

● **Nécrose et ischémie digitales**

La nécrose digitale est le terme évolutif d’une ischémie digitale permanente. L’ischémie des doigts peut se manifester avant les troubles trophiques par un phénomène de Raynaud préalable, atypique, sévère, acquis ou aggravé récemment, le plus souvent unilatéral ou franchement asymétrique. Les ischémies digitales ne compliquent jamais les PR primitifs. Il s’agit d’une urgence thérapeutique. Les causes les plus fréquentes sont les artériopathies (thromboartérite oblitérante de Buerger chez le fumeur, artérite liée au cannabis, syndrome du marteau hypothénar) pour environ 20 % des cas dans les séries, la sclérodermie 12 à 26 % des cas, et les cancers 15 % des cas [3]. Les causes emboliques ou d’hyperviscosité représentent respectivement moins de 10 % des cas.

## Revue générale

### Déterminer s'il s'agit d'un PR primitif ou secondaire

On distingue le PR primitif, ou maladie de Raynaud, le plus fréquent dans la population générale, idiopathique, souvent familial, et les PR secondaires à une cause générale ou locorégionale. Les étiologies du PR secondaire sont dominées par les connectivites (particulièrement la sclérodermie) chez les femmes et par les artériopathies au poignet chez les hommes [4-6].

#### Cliniquement

Dans la forme primitive, le caractère familial est fréquent ainsi que l'association à des engelures, à une hyperhidrose ou à des migraines. Il n'y a jamais d'ulcérations pulpaire ni de nécroses digitales dans la forme primitive. La symptomatologie est bilatérale, épargnant le plus souvent les pouces. L'association à un canal carpien est fréquente mais non causale.

Une forme secondaire est à suspecter devant :

- un caractère unilatéral ou asymétrique (un PR unilatéral est quasiment toujours secondaire) ;
- le début après 30 ans ;
- la survenue sur un terrain inhabituel : homme, présence d'un tabagisme actif, travailleur manuel, prises médicamenteuses (bêtabloquants – même en collyre –, dérivés de l'ergot de seigle, sympathomimétiques nasaux, interférons alpha et bêta, bromocriptine, ciclosporine, sumatriptan, bléomycine) ;
- une manœuvre d'Allen pathologique ou l'absence de pouls radial ou cubital ;
- des doigts boudinés (interroger pour un changement de taille des bagues) ;
- la présence de troubles trophiques comme des cicatrices hyperkératosiques d'ulcérations digitales antérieures ou la présence de signes systémiques comme des arthralgies, un syndrome sec, etc. ;
- la présence de symptômes associés tels que des arthralgies, une éruption ou une pathologie cardiorespiratoire (tableau I).

<b>Connectivites</b>	Sclérodermie systémique Syndrome de Sharp Lupus érythémateux Dermatopolymyosite Polyarthrite rhumatoïde Syndrome de Sjögren
<b>Angéites inflammatoires et vascularites</b>	Cryoglobulinémie Maladie des agglutinines froides Maladie de Takayasu Maladie de Buerger
<b>Artériopathies non inflammatoires</b>	Athérosclérose brachio-céphalique Défilé costo-claviculaire avec anévrisme artériel Embolies distales Artérite radique
<b>Causes médicamenteuses et toxiques</b>	Bêtabloquants, dérivés de l'ergot de seigle Bromocriptine, méthysergide Sympathomimétiques nasaux Bléomycine, vinblastine Interféron alpha et bêta, arsenic Chlorure de polyvinyle
<b>Causes professionnelles et traumatiques</b>	Maladie des engins vibrants Anévrisme cubital ou maladie du marteau Microtraumatismes localisés chroniques (aïkido, volley-ball, VTT, etc.)
<b>Divers</b>	Syndromes myéloprolifératifs Cancers solides

Tableau I : Principales causes des PR secondaires.

#### Par les examens complémentaires

Plusieurs études rétrospectives et prospectives sur le long terme ont montré qu'un bilan minimal est indiqué chez toute personne consultant pour un phénomène de Raynaud comportant au minimum une recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) et une capillaroscopie, en plus de l'interrogatoire et de l'examen clinique [4-6].

Si le PR est unilatéral ou si la manœuvre d'Allen est anormale (sur 1 ou 2 mains), un écho-Doppler artériel des membres supérieurs avec exploration des arcades palmaires et des artères digitales est à demander en plus.

Dans plusieurs études rétrospectives anciennes et études prospectives récentes, le risque de développer une sclérodermie à 5 ans est inférieur à 5 % si les AAN sont négatifs et la capillaroscopie normale, entre 45 et 50 % si les AAN sont positifs ou s'il existe un paysage sclérodermique à la capillaros-

copie (fig. 2), et entre 77 et 94 % selon la combinaison entre 2 et 3 de ces facteurs : anticorps spécifique de la sclérodermie (anticentromère, ou anti-Scl70) positif, paysage sclérodermique à la capillaros-



Fig. 2 : Paysage sclérodermique à la capillaroscopie avec mégacapillaires (\*), hémorragies (\*\*) et réduction de la densité capillaire à moins de 7 capillaires/mm sur la mire.



**RINVOQ<sup>®</sup>**  
upadacitinib

**NOUVELLE  
INDICATION**



**AIDEZ VOS PATIENTS À ROMPRE  
LE CYCLE INFERNAL<sup>1</sup> DE LA DERMATITE ATOPIQUE  
MODÉRÉE À SÉVÈRE**

**RINVOQ<sup>®</sup> 15 mg et 30 mg, comprimés à libération prolongée, est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus\* qui nécessitent un traitement systémique.<sup>2</sup>**

Indication non remboursable à ce jour. Demande d'admission à l'étude.

\* ≥ 30 kg. Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne ou en dermatologie. RINVOQ<sup>®</sup> 30 mg comprimés à libération prolongée, non disponible, non remboursable, non agréé aux collectivités. Dosage non recommandé chez les adolescents (≥ 12 ans) et chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Consultez le RCP pour plus d'information sur la posologie.

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

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

Pour une information complète sur RINVOQ<sup>®</sup>, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR code ou sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) à l'adresse suivante : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/rinvoq-eparproduct-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/rinvoq-eparproduct-information_fr.pdf)

1. Misery L. Retentissement de la dermatite atopique chez l'adulte. *Ann Dermatol Venereol.* 2017;144:VS23-28.

2. Résumé des Caractéristiques du Produit RINVOQ<sup>®</sup>.



21/07/65852428/PM/021 - FR-RNOD-210021 - 07/2021

**abbvie**

## Revue générale

<b>Inhibiteurs calciques (PR primaire et secondaire)</b>	Nifédipine 10 mg x 3/j (AMM) Amlodipine 5 ou 10 mg/j Diltiazem : 60 mg x 2-3/j Diltiazem LP 200 ou 300 mg/j Nicardipine 20 mg x 2-3/j Nicardipine LP 50 mg x 2/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ECG avant le diltiazem (éliminer un trouble de la conduction)</li> <li>● Nicardipine si risque de grossesse</li> </ul> <p><b>Efficacité :</b> diminution du nombre et de la sévérité des crises de 30 à 40 %</p>
<b>Analogues de la prostacycline (PR secondaire)</b>	Iloprost 0,5 à 2 ng/kg/min en IV sur 6 heures x 5 jours (hospitalisation)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Surveillance : tension artérielle, ECG</li> <li>● Contre-indications : risque hémorragique élevé, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque</li> </ul> <p><b>Efficacité :</b> diminution de 30 à 50 % du nombre de crises et de leur sévérité (dont UD), effet prolongé sur plusieurs semaines ou mois</p>
<b>Inhibiteurs phosphodiesterase 5 (PR secondaire, hors AMM)</b>	Sildénafil 60 à 150 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Prescription réservée à certains spécialistes</li> </ul> <p><b>Efficacité :</b> amélioration de 20 à 30 % du nombre et de la sévérité des crises</p>
<b>Fluoxétine (PR secondaire ou primitif, hors AMM)</b>	Fluoxétine	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Efficacité peu démontrée</li> </ul>
<b>Toxine botulinique (PR secondaire ou primitif, hors AMM)</b>	50 à 100 UI/main en injections locales sous-cutanées (plusieurs schémas possibles)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Études ouvertes uniquement</li> <li>● Risque de faiblesse musculaire transitoire de la main (10-15 %)</li> </ul> <p><b>Efficacité :</b> diminution du nombre de crises, diminution de la douleur de 35 à 75 % chez 84-100 % des patients, cicatrisation UD chez 50 à 100 % des patients</p>

**Tableau II :** Traitements principaux du PR. UD : ulcères digitaux.

copie et doigts boudinés [3, 7-9]. Un suivi clinique, avec répétition des examens complémentaires est par conséquent indispensable pendant 5 ans [3].

Si ces examens sont normaux ou négatifs, et si l'examen clinique est normal, il n'y a pas lieu de prévoir de consultation de contrôle systématique en dehors d'une modification de la symptomatologie de l'acrosyndrome.

### Proposer un traitement et un suivi si besoin (tableau II)

En cas de PR primitif, il est possible de rassurer la patiente et de lui expliquer que dans 30 à 50 % des cas l'acrosyndrome disparaît dans les 10 ans.

Les conseils sont en effet au premier plan : bien se protéger du froid, tant les mains que l'ensemble du corps, éviter les médicaments vasoconstricteurs (bêtabloquants non cardio-sélectifs, vasoconstricteurs ORL, vasocons-

tricteurs donnés pour les migraines) et le tabac.

La prescription d'un vasodilatateur se décide au cas par cas avec le patient, en lui expliquant qu'il s'agit uniquement d'un traitement suspensif qui ne modifiera pas l'histoire naturelle de son acrosyndrome mais qui le soulagera au prix parfois d'effets secondaires. L'expérience montre que seuls les patients souffrant d'un acrosyndrome sévère demandent un traitement.

#### ● Inhibiteurs calciques [10]

Les inhibiteurs calciques sont les plus utilisés dans le PR en raison de leur action sur le vasospasme. Il s'agit de produits efficaces dans cette indication, comme l'ont montré plusieurs revues systématiques ou méta-analyses, même si les essais randomisés contrôlés en double aveugle portaient sur de petits effectifs et sur de courtes durées. Seule la nifédipine simple à 10 mg a une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette

indication en France et pourtant elle est moins bien tolérée que les formes retard qui sont les formes habituellement prescrites. Quel que soit le traitement, la prise précédant une période sans exposition au froid (par exemple la nuit) peut être supprimée.

#### ● Dérivés nitrés

L'efficacité des dérivés nitrés en transcutané n'est démontrée que sur un petit nombre d'études, avec une compliance médiocre. Ils ne sont plus commercialisés en France.

#### ● Inhibiteurs des récepteurs alpha-adrénergiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les essais avec la prazosine n'ont concerné que très peu de patients et sont de faible niveau de preuve. L'amélioration sur le nombre de crises était modeste au prix d'effets secondaires à type d'hypotension orthostatique [5].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ne sont pas efficaces.

● **Iloprost** [11, 12]

Les prostaglandines sont de puissants vasodilatateurs. L'iloprost (analogue synthétique de la prostaglandine I2) a été étudié dans les PR secondaires à des connectivites. Une étude menée chez 114 patients sclérodermiques a montré une diminution de la fréquence des épisodes, de leur sévérité et une amélioration du processus de cicatrisation cutanée par rapport au placebo. Deux doses – 0,5 et 2 ng/kg par minute – ont démontré une efficacité équivalente avec un avantage de la dose la plus faible en termes d'effets secondaires (céphalées, flushs, troubles digestifs). L'effet bénéfique est prolongé sur plusieurs semaines, contrastant avec la demi-vie brève du produit, suggérant des mécanismes au niveau endothélial et cellulaire en sus de l'effet vasodilatateur.

Une autre étude incluant des phénomènes de Raynaud sévères, qu'ils soient primaires ou secondaires, a montré que le traitement est efficace sur la douleur au cours des premières cures (une cure par saison hivernale) mais semble moins efficace au cours des cures suivantes et que l'iloprost n'empêche pas l'évolution vers une amputation ou la récurrence des crises. Les effets secondaires les plus fréquents sont à type de céphalées, hypotension, nausées, vomissements et sont en réalité quasiment constants. Ils sont en effet dose-dépendants et l'escalade de posologie au cours des 5 jours de perfusion se fait en fonction de la tolérance tensionnelle.

● **Inhibiteurs des récepteurs de l'endothéline** [13]

L'endothéline, sécrétée par la cellule endothéliale, a une action vasoconstrictrice. Les antagonistes des récepteurs de l'endothéline ont deux principales indications : l'hypertension artérielle primitive et l'hypertension artérielle secondaire à une sclérodermie. Aucun

n'a d'AMM pour le PR, même le bosentan qui a cependant l'AMM dans la prévention secondaire de la récurrence d'ulcères digitaux au cours de la sclérodermie.

● **Inhibiteurs des phosphodiésterases** [14, 15]

Les inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (PDE5) tels que le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et secondaire à la sclérodermie. Une méta-analyse récente (6 essais, 244 patients) a montré que les inhibiteurs de la PDE5 améliorent considérablement le *Raynaud Condition Score* (échelle visuelle analogique prenant en compte le nombre de crises et les symptômes dus au PR comme la douleur ou la gêne dans l'activité quotidienne), la fréquence et la durée des attaques de PR par rapport au placebo dans le PR secondaire. Cependant, cet effet était modéré.

● **Toxine botulinique A** [16]

Depuis 2004, plus de 180 cas de patients traités par des injections de toxine botuli-

## POINTS FORTS

- Le PR est une pathologie fréquente, bénigne, pouvant régresser avec l'âge dans sa forme primitive et qui ne nécessite pas de suivi.
- L'interrogatoire, l'examen clinique, une recherche d'anticorps antinucléaires (AAN) et une capillaroscopie permettent dans la plupart des cas de distinguer un PR primitif d'un PR secondaire.
- Les PR avec soit des AAN positifs, soit une capillaroscopie anormale nécessitent un suivi pendant au moins 5 ans compte tenu du risque élevé d'évolution vers une sclérodermie ou une autre connectivite, d'autant plus s'il existe des doigts boudinés.
- Le traitement du PR primitif se résume dans la majorité des cas à une protection vis-à-vis du froid et dans les formes invalidantes à un traitement inhibiteur calcique donné pour la saison froide.
- Le traitement du PR secondaire (artériopathies ou connectivite) associe un traitement de fond par inhibiteur calcique associé dans certains cas (troubles trophiques, efficacité insuffisante des inhibiteurs calciques) à des perfusions d'iloprost.

nique pour un PR primaire ou secondaire ont été publiés dans des cas cliniques ou dans des études rétrospectives ou ouvertes. Une amélioration a été rapportée chez 75 à 100 % des patients selon les publications, avec une diminution de la douleur dans les 3 à 6 mois, une réduction de la gravité et de la fréquence des crises et une augmentation du taux de guérison des ulcères, au prix de 10-15 % de cas de fatigabilité musculaire de la main traitée. Une seule étude contrôlée randomisée a été publiée, incluant 40 patients. Cette étude n'avait pas d'objectif clinique et ne traitait le patient que d'une main, pas des deux.

● **Autres traitements**

Des traitements non conventionnels ont été proposés avec un niveau de preuve insuffisant : techniques de biofeedback, acupuncture, laser basse fréquence, blocs anesthésiques sympathiques.

Le traitement chirurgical (comme les sympathectomies sélectives) dans la prise en charge du phénomène de Raynaud fait encore débat mais le taux

## I Revues générales

de rechute après cette prise en charge reste très élevé.

Lorsque les patients ont besoin de bêta-bloquants, le PR n'est pas une contre-indication et tout dépend du rapport bénéfique/risque. Il est conseillé de privilégier les bêta-bloquants cardiosélectifs.

### BIBLIOGRAPHIE

1. WIGLEY FM, FLAVAHAN NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*, 2016;375: 556-565.
2. PAULING JD, HUGHES M, POPE JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*, 2019;38:3317-3330.
3. PISTORIUS MA, CARPENTIER PH; le groupe de travail "Microcirculation" de la Société française de médecine vasculaire. Minimal work-up for Raynaud syndrome: a consensus report. Microcirculation working group of the Société française de médecine vasculaire. *Ann Dermatol Venereol*, 2013; 140:549-554.
4. MATUCCI-CERINIC C, NAGARAJA V, PRIGNANO F *et al*. The role of the dermatologist in Raynaud's phenomenon: a clinical challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1120-1127.
5. SENET P. Diagnostic des acrosyndromes vasculaires. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:513-518.
6. INGEGNOLI F, BORACCHI P, GUALTIEROTTI R *et al*. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatol*, 2010;49:797-805.
7. KOENIG M, JOYAL F, FRITZLER MJ *et al*. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2008;58:3902-3912.
8. BELLANDO-RANDONE S, LEPRI G, HUSCHER D *et al*. Predictors to Develop Definite Systemic Sclerosis (SSc): Results from an International Multicentre Study on Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS). *Arthritis Rheumatol*, 2019;71 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/predictors-to-develop-definite-systemic-sclerosis-ssc-results-from-an-international-multicentre-study-on-very-early-diagnosis-of-systemic-sclerosis-vedoss/>. Accessed April 29, 2021
9. SENET P, FICHEL F, BAUDOT N *et al*. La capillaroscopie péri-unguéale en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol*, 2014; 141:429-437.
10. ENNIS H, HUGHES M, ANDERSON ME *et al*. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, Issue 2. Art. No.: CD002069. DOI: 10.1002/14651858.CD002069.
11. INGEGNOLI F, SCHIOPPO T, ALLANORE Y *et al*. Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus. *Semin Arthritis Rheum*, 2019;48:686-693.
12. HACHULLA E, LAUNAY D, HATRON PY. L'iloprost dans le traitement de la sclérodermie systémique. *Press Med*, 2008;37:831-839
13. GARCIADELAPEÑA LEFEBVRE P, NISHISHINYA MB, PEREDA CA *et al*. Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review. *Rheumatol Int*, 2015;35:1447-1459.
14. HACHULLA E, HATRON PY, CARPENTIER P *et al*. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis*, 2016;75:1009-1015.
15. ROUSTIT M, BLAISE S, ALLANORE Y *et al*. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Ann Rheum Dis*, 2013;72:1696-1699.
16. ZEBRYK P, PUSZCZEWICZ M. Botulinum toxin A in the treatment of Raynaud's phenomenon: a systematic review. *Arch Med Sci*, 2016;12:864-870.

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

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

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

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



52% DES PATIENTS AVEC DE L'ACNÉ SUR LE VISAGE ONT DE L'ACNÉ SUR LE TRONC. 78% D'ENTRE EUX VEULENT AUSSI LA TRAITER <sup>(1)</sup>

- Double action : anti-inflammatoire et anti-rétentionnelle <sup>(2)</sup>

NOUVEAU TRAITEMENT

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

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

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

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

 GALDERMA

CHANGER LEUR HISTOIRE

  
**AKLIEF**<sup>®</sup>  
(trifarotene)  
0,005%, Crème

## I Revues générales

# Toxidermies sévères aux produits de contraste iodés

**RÉSUMÉ :** Les produits de contraste iodés (PCI) peuvent induire tous types de toxidermies sévères. Il faut savoir y penser car leur injection unique les fait souvent négliger lors de l'enquête médicamenteuse. Devant une éruption après injection de PCI, il faut rechercher des signes de gravité immédiate ou à venir. Une enquête allergologique est indispensable pour identifier le PCI responsable et les allergies croisées afin d'éviter les récurrences lors des futures imageries.



H. ASSIER<sup>1,3</sup>, E. AMSLER<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, CRÉTEIL.

<sup>2</sup>Centre d'allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

<sup>3</sup>FISARD : Groupe toxidermie de la SFD.



Les imageries avec injection de produits de contraste iodés (PCI) sont de plus en plus utilisées dans notre pratique médicale. Les effets secondaires sont assez rares mais comportent le plus souvent des manifestations cutanées dont certaines sont d'origine allergique. On distingue les réactions immédiates (HSI), survenant dans les 1 à 6 heures suivant l'injection, des réactions plus tardives (HSR) pouvant survenir jusqu'à 7 jours après une injection unique [1]. Les réactions cutanées peuvent être sévères, c'est-à-dire conduire à une hospitalisation voire mettre en jeu le pronostic vital.

Les PCI ont été mis en cause aussi bien pour des toxidermies sévères de mécanisme immédiat (angioœdèmes et chocs anaphylactiques) que pour des toxidermies sévères dites retardées : pustuloses exanthématiques aiguës généralisées (PEAG), *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), érythèmes pigmentés fixes bulleux généralisés (EPFBG), nécrolyses épidermiques (syndrome de Stevens-Johnson, ou SJS, et syndrome de Lyell, ou nécrolyse épidermique toxique [NET]).

Après la survenue d'une toxidermie, surtout si elle est sévère, il est fondamental d'identifier la molécule en cause

pour éviter une récurrence mais aussi pour essayer de proposer des molécules alternatives. Cet article décrit les toxidermies sévères rencontrées après injection de PCI, leurs particularités et leur exploration allergologique.

### ■ Épidémiologie

Depuis les années 2000, l'utilisation de PCI de plus faible osmolarité a fait diminuer la fréquence des réactions immédiates. Les HSI sévères ont une fréquence de 0,02 à 0,04 % avec un taux de mortalité évalué entre 1/100 000 et 1/1 million d'injections [2]. Dans une étude prospective récente d'une cohorte de plus de 190 000 patients recevant un PCI, le taux de réaction immédiate sévère était de 0,01 % ; 0,5 % des HSI donnaient lieu à une injection d'adrénaline et 4,9 % conduisaient à une hospitalisation [3]. Les HSR surviennent pour 0,5 à 3 % des injections ; les formes sévères sont rares (< 10 % des cas), mais il n'y a pas d'évaluation précise de leur incidence dans la littérature [1, 4].

### ■ Les réactions immédiates

Pendant des années, les réactions immédiates ont été considérées non aller-

giques, résultant de la stimulation non spécifique des mastocytes et des basophiles liée à l’osmolarité du produit. Dans les années 1990, avec l’utilisation de PCI non ioniques de plus faible osmolarité, le nombre des réactions immédiates a diminué mais pas le nombre de décès [4]. Certaines de ces réactions immédiates, notamment les plus sévères, semblent néanmoins être d’origine IgE-médiées comme en témoigne la positivité des tests cutanés [1, 2].

● **Clinique**

Les réactions d’hypersensibilité immédiate induisent des signes cutanéomuqueux tels qu’urticaire et angioœdème. Elles peuvent associer des manifestations systémiques, des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, vomissements), des troubles respiratoires avec dyspnée, des signes cardiovasculaires (tachycardie, hypotension et collapsus) et aller jusqu’à l’arrêt cardiaque. Les réactions sont considérées sévères lorsqu’elles mettent en jeu le pronostic vital en l’absence de traitement approprié [3]. Elles correspondent au stade III ou IV de la classification de Ring et Messmer (**tableau I**).

● **Diagnostic différentiel**

Devant une défaillance hémodynamique aiguë on peut parfois hésiter entre un choc anaphylactique et un choc d’origine hypovolémique ou infectieux. Le contexte, les signes généraux et le dosage de la tryptase aideront à les différencier. Un choc anaphylactique survient habi-

tuellement rapidement après l’injection du PCI, une hésitation étiologique peut survenir si le patient a reçu le PCI en même temps que des antibiotiques, ou au cours d’une anesthésie générale ou s’il y avait des objets en latex.

● **Prise en charge**

En aigu, un dosage de tryptase 30 minutes à 2 heures après la survenue des symptômes, comparé au taux de tryptase de base dosé 24 heures plus tard, fera évoquer une origine IgE-médiée en cas d’augmentation. Il est par ailleurs recommandé de doser systématiquement la tryptase de base chez tout patient avec réaction anaphylactique à un PCI à la recherche d’une mastocytose.

■ **Les réactions retardées**

Les PCI ont longtemps été négligés dans les enquêtes médicamenteuses des HSR et leur implication est de ce fait certainement sous-estimée. Une des raisons est liée à leur utilisation en injection unique, parfois simplement en intra-articulaire et non en injection systémique. Ils ne figurent pas le plus souvent sur les ordonnances que détiennent les patients ni dans les fiches de prescription hospitalière et de ce fait ne sont pas cités parmi les suspects [5]. Il est donc fondamental de poser la question au patient et aux soignants (dont les radiologues, rhumatologues et cardiologues) : y a-t-il eu une imagerie ? Si oui, celle-ci a-t-elle été injectée ? Si c’est le cas, il convient de rechercher la molécule injectée.

Par ailleurs, le raisonnement d’imputabilité basé sur la chronologie de survenue et sur la demi-vie d’élimination distingue les PCI des autres molécules. En effet, DRESS et SJS/NET sont habituellement induits par des médicaments pris en continu et depuis au moins 15 jours (temps nécessaire pour se “sensibiliser”) et pas avec des médicaments déjà pris auparavant sans incident. Avec les PCI, il est possible de faire une allergie après une injection unique, et ce même dès la première injection d’un PCI, voire aussi après plusieurs injections du même PCI auparavant bien toléré [4].

Enfin, les PCI ont une demi-vie d’élimination très courte, inférieure à 2 heures en l’absence d’insuffisance rénale. Cependant, les HSR surviennent souvent bien après les 5 demi-vies d’élimination au-delà desquelles le médicament n’est plus présent dans l’organisme et donc sa responsabilité est habituellement exclue lors des calculs d’imputabilité médicamenteuse [6, 7].

**1. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées**

● **Clinique**

La PEAG se caractérise par une éruption fébrile (> 38 °C), parfois prurigineuse, érythémateuse, diffuse avec renforcement sur le tronc et dans les grands plis, et la présence de multiples petites pustules (< 5 mm) non folliculaires plus ou moins coalescentes (**fig. 1**). Cette éruption est associée à une polynucléose neutrophile > 7 000/mm<sup>3</sup> [8]. L’analyse histologique montre des pustules spongiformes sous-cornées ou intraépidermiques parfois non visibles cliniquement [8].

● **Diagnostiques différentiels**

Les pustules sont fugaces et superficielles, donc à un stade tardif – ou rétrospectivement à l’interrogatoire – on recherchera une desquamation superficielle en lambeau très évocatrice cor-

Grades de sévérité	Symptômes
I	Signes cutanéomuqueux, érythème, urticaire et/ou angioœdème
II	Atteinte multiviscérale modérée : signes cutanéomuqueux ± hypotension artérielle ± tachycardie ± toux ± dyspnée ± signes digestifs
III	Atteinte mono- ou multiviscérale : collapsus cardiovasculaire, tachycardie ou bradycardie ± troubles du rythme cardiaque ± bronchospasme ± signes digestifs.
IV	Arrêt cardiaque

Tableau I : Classification de Ring et Messmer.

## Revue générale



**Fig. 1 :** PEAG. **A :** éruption papuleuse avec micropustules prédominant dans les grands plis. **B :** gros plan sur les pustules non folliculaires. **C :** desquamation superficielle post-pustuleuse.

respondant à leur confluence puis au dessèchement (**fig. 1C**). Cette desquamation est parfois prise pour un signe de Nikolsky, faisant alors porter à tort le diagnostic de syndrome de Lyell, et c'est le caractère très superficiel du décollement, la pauvreté des signes systémiques et surtout l'évolution courte qui rétabliront le diagnostic [8, 9].

Des pustules sont possibles au cours d'un DRESS, par conséquent, en cas de doute, la distinction se basera sur la formule sanguine (polynucléose à neutrophiles/hyperéosinophilie), l'atteinte systémique (absente ou peu sévère/sévère et persistante), la durée, l'évolution (< 15 jours pour les PEAG) et l'analyse histologique [6, 8, 9]. Parfois encore, les cas sont étiquetés syndrome de chevauchement PEAG/DRESS ou PEAG/Lyell.

### ● *Prise en charge*

Une hospitalisation est souvent nécessaire devant le caractère brutal et intense des signes inauguraux. Un bilan est alors nécessaire pour le diagnostic positif d'hyperéosinophilie et à la recherche des atteintes systémiques (bilan hépatique et rénal et selon les signes d'appel) [6, 9]. Devant l'absence de traitement spécifique, la prise en charge de la PEAG repose essentiellement sur des soins locaux (dermocorticoïdes très forts sur une courte durée). L'évolution est en général favorable en quelques jours sans séquelle.

### ● *Cas induits par les PCI*

Concernant les PEAG induites par les PCI, celles-ci surviennent toujours très rapidement après l'injection, de l'ordre de 1 à 2 jours. Des atteintes systémiques

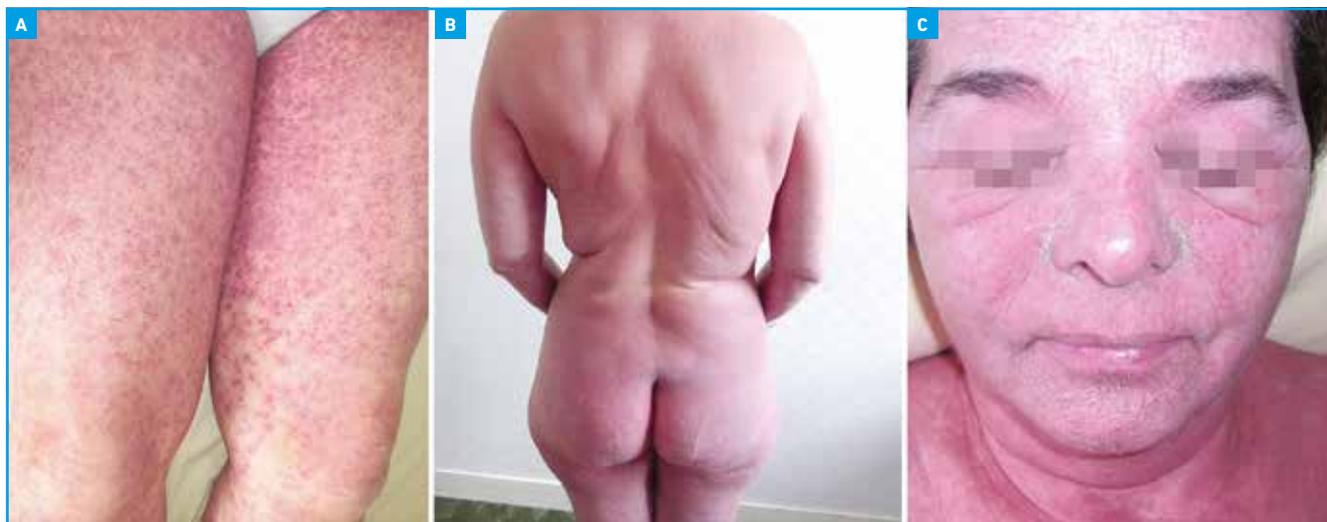
et des chevauchements PEAG/DRESS ou PEAG/Lyell sont possibles [5, 6]. Il est donc important, lors de l'enquête des PEAG, de rechercher une injection de PCI puis de mener les explorations allergologiques adéquates.

Une quarantaine de cas de PEAG hospitalisées et induites par les PCI ont été publiés [6]. Beaucoup de patients rapportent des poussées identiques mais moins sévères avant celle ayant conduit à l'hospitalisation, les récurrences étant souvent plus sévères [6, 10]. Les allergies croisées sont fréquentes au cours des PEAG aux PCI, attestées à la fois par les tests positifs multiples et par des épisodes survenant avec des molécules différentes [6, 7].

## 2. DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

### ● *Clinique et diagnostics différentiels*

Quand une éruption maculopapuleuse survient après une injection de PCI, il faut toujours rechercher cliniquement les éléments pouvant faire suspecter un DRESS débutant : infiltration des lésions, purpura, œdème du visage, polyadénopathies, fièvre intense persistante avec altération de l'état général, éruption prolongée au-delà de 15 jours (**fig. 2**). Si



**Fig. 2 :** DRESS. **A et B :** papules infiltrées des cuisses et du dos. **C :** œdème du visage.

le DRESS est suspecté, un bilan biologique devra être réalisé pour confirmer le diagnostic : hyperéosinophilie ( $> 700$ ), lymphocytes atypiques, cytolysse hépatique ( $> 2N$ ), élévation de la créatininémie ( $> 1,5N$ ).

La réalisation d'une biopsie est indispensable pour aider au diagnostic positif et différencier d'un exanthème maculopapuleux (EMP) simple ou d'une PEAG [11]. Le bilan sera ensuite complété par une recherche de répliquations virales et d'atteintes d'autres organes (thyroïde, système neuromusculaire, cardiaque, digestif, pulmonaire).

#### ● *Prise en charge*

Ce sont les atteintes systémiques qui font la gravité des DRESS avec nécessité d'hospitalisation pour le traitement symptomatique des défaillances viscérales et éventuel recours à la corticothérapie locale très forte, voire générale, ou d'autres immunosuppresseurs. La gravité des atteintes viscérales est un risque vital, mais des séquelles définitives sont également possibles (cardiaques, thyroïde...). Le traitement du DRESS est toujours très prolongé et diminué très lentement, n'évitant parfois pas les rechutes.

#### ● *Cas induits par les PCI*

Dans la littérature, une trentaine de cas ont été rapportés en lien avec les PCI et correspondant aux critères officiels de DRESS [6, 7]. Identifier la cause d'un DRESS est fondamentale pour éviter les récurrences qui ont déjà été rapportées avec des PCI [6, 10]. La particularité des DRESS induits par les PCI est le délai de survenue court, en moyenne 4 jours, alors que classiquement les DRESS surviennent 3 à 8 semaines après le début d'un traitement encore en cours. Il faut donc penser à rechercher une injection de PCI dans les jours précédant le début du DRESS en plus des médicaments pris en continu depuis quelques semaines.

Comme pour les PEAG, le DRESS peut survenir dès la première injection d'un PCI [6]. Les polysensibilisations au cours des DRESS sont fréquentes, parfois même vis-à-vis de tous les PCI et parfois aussi pour d'autres classes médicamenteuses, en particulier les bêtalactamines. Il faut donc une enquête allergologique méticuleuse et large [6, 12].

### 3. Stevens-Johnson et syndrome de nécrolyse épidermique (Lyell)

#### ● *Clinique*

Le tableau clinique typique comprend une éruption étendue érythémateuse rouge foncé et purpurique, avec des lésions en pseudo-coccardes (maximum deux anneaux concentriques) et des décollements bulleux témoignant d'une nécrose épidermique. Les bulles tendues peuvent se voir à la phase précoce, mais elles deviennent rapidement flasques et laissent l'épiderme à nu (aspect en "linge mouillé") (fig. 3). Un décollement pré-bulleux des placards est caractérisé par le signe de Nikolsky. L'atteinte muqueuse est presque constante avec au moins deux sites atteints ; elle peut être isolée dans certains SJS.

Le tableau cutané est toujours associé à une altération de l'état général (AEG) et à une fièvre élevée. Les atteintes systémiques associées sont fréquentes : pulmonaire, digestive, rénale. La distinction entre SJS, Lyell et chevauchement SJS/Lyell est liée au pourcentage de décollement, respectivement  $< 10\%$ ,  $> 30\%$  et  $10-30\%$  [13].

#### ● *Diagnostics différentiels*

Il faut évoquer ce diagnostic le plus précocement possible. Devant un exanthème après injection de PCI, on recherchera des éléments pouvant faire suspecter un SJS/NET débutant et transférer en milieu spécialisé :

- un syndrome grippal intense avec fièvre élevée et altération de l'état général ;
- une peau douloureuse ;
- des lésions "rouge aubergine" ou purpuriques, des pseudo-coccardes ;
- un signe de Nikolsky ;
- des signes muqueux même minimes (photophobie, douleurs gingivales, gêne alimentaire, brûlures mictionnelles) (fig. 3).

#### ● *Prise en charge*

Il faut de toute urgence une prise en charge en milieu spécialisé. Il n'y a pas



Fig. 3 : Syndrome de Lyell. A : maculopapules rouge foncé. B : décollement en linge mouillé et lésions sans intervalle de peau saine. C : atteinte muqueuse buccale. D : lésions en pseudo-cocarde rouge aubergine.

## Revue générale

de traitement spécifique du Lyell. Il faut compenser les pertes hydriques et caloriques, alimenter à la sonde et prendre en charge les diverses atteintes d'organes. Le taux de mortalité est toujours élevé, proche de 25 %, par complications infectieuses, hémodynamiques ou défaillances viscérales [14]. Les complications à long terme sont également très fréquentes, en particulier oculaires et psychologiques. Il y a un meilleur pronostic vital et du taux de séquelles en cas de prise en charge en milieu spécialisé.

### ● Cas induits par les PCI

Une dizaine de SJS et Lyell attribués aux PCI ont été rapportés, dont 3 mortels [7]. Le délai est encore une fois court, le plus souvent de quelques heures à 3 jours, donc différent des 2 à 3 semaines classiques avec les autres classes de médicaments inducteurs de SJS et Lyell. Dans certains cas, le tableau avait été précédé d'éruptions peu sévères non explorées après injection de PCI. Un patient a fait 3 épisodes de Lyell induit par le iopromide : le délai était de plus en plus court et le tableau de plus en plus grave, conduisant au décès [15].

### 4. Érythème pigmenté fixe bulleux généralisé

#### ● Clinique

Les symptômes d'érythème pigmenté fixe (EPF) sont assez caractéristiques : macules et plaques érythémateuses rondes ou ovalaires, à renforcement central rouge violacé voire bulleux, bien limitées, pouvant laisser une séquelle pigmentaire évocatrice (*fig. 4*) [16]. La gravité de cette maladie réside dans l'évolution possible vers une forme bulleuse généralisée dont la gravité est proche de celle des SJS et Lyell. La définition retenue en est une atteinte cutanée supérieure à 10 % de la surface cutanée et au moins 3 sites atteints, non contigus [17].

Les atteintes muqueuses sont fréquentes dans ces formes généralisées. Une prise



**Fig. 4 :** EPFBG. **A :** atteinte de la muqueuse buccale. **B :** décollement en linges mouillés des fesses avec intervalles de peau saine entre les décollements. **C :** lésions diffuses des cuisses, certaines bulleuses au centre.

en charge hospitalière en urgence dans un centre spécialisé est nécessaire, le pronostic vital pouvant être engagé par les complications de la peau décollée (défaillance hémodynamique, risque infectieux).

#### ● Diagnostics différentiels

Le diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé avec les SJS et Lyell. Il peut être aidé par la recherche d'épisodes antérieurs d'EPF limités et la présence d'intervalles de peau saine (*fig. 3 et 4*). La biopsie standard et une analyse en immunofluorescence sont indispensables pour les distinguer d'autres mala-

dies bulleuses telles que la dermatose bulleuse à IgA linéaire et le lupus-Lyell.

#### ● Prise en charge

La prise en charge des EPF dans leur forme bulleuse généralisée repose sur des soins locaux cicatrisants mais, si les lésions sont très étendues, elle est alors la même que pour les SJS et les Lyell dans des services spécialisés.

#### ● Cas induits par les PCI

Les EPF secondaires aux PCI surviennent le plus souvent dans les 24 heures après l'injection, donc à peine plus précocement.

## POINTS FORTS

- Les PCI peuvent provoquer de nombreux types de toxidermies sévères : angioœdème, choc anaphylactique, PEAG, DRESS, SJS/Lyell ou EPF bulleux généralisé.
- Ils peuvent passer inaperçus dans les enquêtes car ils sont administrés en injection unique.
- Face à une éruption après injection de PCI, des éléments cliniques en faveur d'une toxidermie sévère doivent être recherchés : défaillance hémodynamique immédiate ou installation rapidement progressive d'une AEG, pustules, douleur ou décollement cutané, atteinte muqueuse, polyadénopathie, œdème du visage.
- Face à un exanthème classique suite à l'injection de PCI, un bilan sanguin limité peut permettre de dépister une PEAG ou un DRESS débutant : ASAT, ALAT, créatininémie, NFS.
- Les tests allergologiques, *patch tests* et IDR, voire réintroduction, sont indispensables pour le diagnostic positif et pour guider le choix des alternatives.

ment que pour les SJS/Lyell aux PCI. Le principal élément discriminant entre ces deux diagnostics sera alors la présence d'intervalles de peau saine. Les récurrences d'EPF voire d'EPFBG aux PCI sont décrites de plus en plus précoces, avec un risque d'évolution vers une forme plus étendue [7, 18].

### ■ Explorations allergologiques

L'exploration allergologique d'une toxidermie commence toujours par un interrogatoire méticuleux souvent aidé par les ordonnances papier des patients ou des logiciels de prescription médicamenteuse et, dans une part non négligeable de cas, par des appels aux pharmaciens voire une lecture de la carte Vitale. Une fois les PCI identifiés parmi les molécules incriminables, des tests allergologiques doivent être réalisés pour confirmer le diagnostic et trouver des alternatives. La sensibilité de ces tests est de l'ordre de 17 à 52 % pour les HSI et de 27 % pour les HSR. Le risque de récurrence pour un PCI testé négativement est de 7 % pour une HSI et de 35 % pour une HSR [1].

Les allergies croisées entre PCI sont plus fréquentes pour les HSR que pour les HSI : 68 % *versus* 39 % pour un patient donné. Plusieurs études montrent que les allergies croisées seraient plus fréquentes entre certains PCI, permettant une classification en trois groupes ABC basée sur la présence d'une chaîne identique N- (2,3-dihydroxypropyl) carbamoyl (**tableau II**) [2, 19]. Cette classification est surtout valide pour les HSR. Des allergies croisées entre groupes étant possibles, cette classification n'est utilisée qu'en cas de besoin urgent d'un PCI, dans l'attente des tests qui sont indispensables pour guider les injections futures.

A	B	C
Iohexol (Omnipaque)	lobitridol (Xénélix)	Amidotrizoate (Radioselectan)*
Iodixanol (Visipaque)		
Iopamidol (Visipaque)		
Ioversol (Optiject)		
Ioméprol (Iomeron)		
Ioxitalamate (Télébrix) *		
Iopromide (Ultravist)		

Tableau II : PCI présents en France, classés selon Lerondeau et Schrivjers [1, 19].

### 1. Exploration des allergies immédiates

Le taux de tests positifs dans les HSI est corrélé à la sévérité de la réaction variant de 17 % à 52 %, voire 81,8 pour des patients ayant présenté un choc anaphylactique [1].

Les tests seront réalisés préférentiellement entre 2 et 6 mois après la réaction en milieu hospitalier par des équipes entraînées. Le PCI suspect, s'il est connu, est systématiquement testé ainsi que quelques PCI alternatifs. En cas d'allergie vraie, l'iode n'est pas l'allergène responsable [4].

Le protocole de test comporte d'abord des *prick tests* avec le PCI non dilué poursuivis en cas de négativité par des IDR (intradermoréaction à la tuberculine) à 1/10 (**fig. 5**) [1]. Un test de réintroduction peut venir compléter les tests allergologiques. Son indication sera discutée selon la balance bénéfique/risque en réintroduisant un PCI dont les tests se sont avérés négatifs, soit le PCI suspect, soit un PCI alternatif. Cette réintroduction est réalisée sous surveillance hospitalière par des équipes entraînées et après contrôle de la fonction rénale [1]. Les protocoles de réintroduction ne sont à ce jour pas standardisés tant en termes d'indication, de dose à réintroduire que d'intervalle.

### 2. Exploration des allergies retardées

Les tests doivent être réalisés au mieux 6 semaines après la guérison de la toxidermie (6 mois pour les DRESS). Compte

## Revue générale



Fig. 5 : Tests positifs aux PCI. A : patch tests après DRESS. B : IDR à lecture tardive (J3) après PEAG J3. C : prick tests en immédiat.

tenu des très fréquentes allergies croisées, il faut tester avec un large panel de PCI, idéalement tous ceux disponibles, avec au minimum le PCI responsable et un PCI par classe. Le **tableau II** montre les PCI actuellement disponibles en France. Les produits signalés par une astérisque (\*) sont ceux utilisables uniquement pour les explorations urinaires. Mais les marchés sont changeants.

On commence par des *patch tests* (PT), puis on réalise, pour les PCI à PT négatifs, des IDR à lecture tardive [1, 4].

Le déroulement du PT est identique à celui de l'eczéma de contact en utilisant une goutte de PCI pur dans un patch qui est collé dans le dos avec des lectures à 48 heures puis à 72-96 heures (**fig. 5**). Les PT peuvent être proposés pour les HSR même sévères. En cas d'EPF, on pose également des PT sur une zone précédemment atteinte [7, 18].

L'IDR consiste en une injection intradermique habituellement sur l'avant-bras de 0,02 mL de PCI avec le produit pur ou dilué à 1/10. La lecture du test a lieu entre 24 et 96 heures. Les IDR aux PCI augmentent la sensibilité des PT et ont été largement utilisées dans des PEAG et des DRESS sans risque [6]. Elles ne sont pas validées pour les SJS/Lyell et pas étudiées dans les EPFBG.

Des réintroductions pour les PEAG et DRESS sont réalisées par certaines équipes hospitalières expérimentées en fonction de la balance bénéfique/risque et toujours avec des molécules testées négatives. Elle ne sont pas évaluées dans les EPFBG, SJS et NET.

### Conclusion

Les PCI peuvent induire des toxidermies graves mettant en jeu le pronostic vital et pouvant laisser des séquelles graves. Les tableaux cliniques ne se différencient pas de ceux induits par d'autres molécules, il faut les détecter le plus précocement possible car initialement certains tableaux ressemblent à des exanthèmes peu sévères. Le délai de survenue des DRESS, SJS et Lyell est beaucoup plus court avec les PCI qu'avec les autres médicaments. Une injection unique peut suffire à déclencher ces formes graves, il faut donc impérativement y penser et les rechercher auprès des malades, des médecins et des ordonnances. Les allergies croisées sont très fréquentes, imposant une exploration allergologique large pour trouver des alternatives sûres.

### BIBLIOGRAPHIE

1. TORRES MJ, TRAUTMANN A, BÖHM I *et al.* Practice Parameters for Diagnosing and Managing Iodinated Contrast

Media Hypersensitivity. *Allergy*, 2021;76:1325-1339.

2. SCHRIJVERS R, BREYNAERT C, AHMEDALI Y *et al.* Skin Testing for Suspected Iodinated Contrast Media Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018;6:1246-1254.
3. CHA MJ, KANG DY, LEE W *et al.* Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: A Multicenter Study of 196 081 Patients. *Radiology*, 2019;293:117-124.
4. ROSADO INGELMO A, DOÑA DIAZ I, CABAÑAS MORENO R *et al.* Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016;26:144-155;quiz 2 p following 155.
5. VELTER C, SCHISSLER C, MOULINAS C *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis caused by an iodinated contrast radiocontrast medium for computed tomography arthrography of the knee. *Contact Dermatitis*, 2017;76:371-373.
6. SORIA A, AMSLER E, BERNIER C *et al.* DRESS and AGEP reactions to iodinated contrast media: a French case series. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9:3041-3050.
7. TASKER F, FLEMING H, McNEILL G *et al.* Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin Exp Dermatol*, 2019;44:844-860.
8. SIDOROFF A, HALEVY S, BAVINCK JN *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*, 2001;28:113-119.
9. HOTZ C, VALEYRIE-ALLANORE L, HADDAD C *et al.* Systemic involvement of acute

- generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*, 2013;169:1223-1232.
10. AMSLER E, AUTEGARDEN JE, SENET P *et al.* [Recurrence of drug eruption after renewed injection of iodinated contrast medium in patients with known allergic contraindications]. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:804-807.
  11. KARDAUN SH, SIDOROFF A, VALEYRIE-ALLANORE L *et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*, 2007;156:609-611.
  12. BARBAUD A, COLLET E, MILPIED B *et al.* A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*, 2013;168:555-562.
  13. DODIUK-GAD RP, CHUNG WH, VALEYRIE-ALLANORE L *et al.* Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*, 2015;16:475-493.
  14. BASTUJI-GARINS, FOUCHARD N, BERTOCCHI M *et al.* SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2000;115:149-153.
  15. BROWN M, YOWLER C, BRANDT C. Recurrent toxic epidermal necrolysis secondary to iopromide contrast. *J Burn Care Res*, 2013;34:e53-56.
  16. VALEYRIE-ALLANORE L, LEBRUN-VIGNES B, BENSARD B *et al.*; sous l'égide du groupe toxidermie de la Société française de dermatologie (FISARD). [Fixed pigmented erythema: Epidemiology, physiopathology, clinical features, differential diagnosis and therapeutic management]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:701-706.
  17. CHO YT, LIN JW, CHEN YC *et al.* Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:539-548.
  18. YAMAUCHI R, MORITA A, TSUJI T. Fixed drug eruption caused by iopamidol, a contrast medium. *J Dermatol*, 1997;24:243-245.
  19. LERONDEAU B, TRECHOT P, WATON J *et al.* Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*, 2016;137:633-635.e4.

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

### Alluzience, première toxine botulinique de type A prête à l'emploi

Alluzience (laboratoire Galderma) est une forme liquide de la toxine botulinique de type A (BoNT-A) indiquée dans la correction temporaire des rides glabellaires modérées à sévères chez l'adulte de moins de 65 ans, lorsque la sévérité de ces rides entraîne un retentissement psychologique important.

La commission d'AMM a autorisé l'utilisation d'Alluzience en France, faisant de notre pays le premier d'Europe à approuver ce médicament.

Tous les produits (ou toutes les formules) à base de BoNT-A actuellement autorisés en Europe se présentent sous forme de poudre et nécessitent une étape de reconstitution avec du chlorure de sodium avant utilisation. Grâce à la formule liquide prête à l'emploi Alluzience, le professionnel de santé n'a plus aucun calcul à effectuer, ce qui assure une plus grande précision.

Alluzience a été développée à l'aide de technologies de production innovantes : elle ne contient comme excipients que de la L-histidine, du saccharose, du chlorure de sodium, du polysorbate 80, de l'acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH et de l'eau pour préparations injectables.

J.N.

D'après un communiqué de presse du laboratoire Galderma

## I Revues générales

# Application quotidienne d'émollients pendant la première année de la vie : une influence préventive sur la dermatite atopique ?

**RÉSUMÉ :** En 2004, la Conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant a affecté aux émollients une bonne place dans le traitement des poussées de la dermatite atopique (DA), derrière les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine.

De nouvelles études portant sur un nombre important de nourrissons montrent cependant que l'application précoce et prolongée des émollients actuellement disponibles ne prévient pas la survenue d'une DA. De même, l'application précoce et prolongée des émollients ne semble pas capable de diminuer la fréquence des allergies alimentaires qui, dans l'histoire naturelle de l'atopie, font très souvent suite à la DA. Ces revues sont l'occasion de préciser les mécanismes qui expliquent la perte de la fonction barrière de la peau.

Toutefois, d'autres études sont encore nécessaires pour analyser plus finement les mécanismes de la fonction barrière de la peau et aboutir ainsi à la conception d'émollients plus efficaces pour lutter contre la DA.



**G. DUTAU**  
Allergologue-pneumologue-pédiatre,  
TOULOUSE.

### Émollients et dermatite atopique

“*Emprunt savant en 1549 au latin emolliens, participe présent de emollire<sup>1</sup> (amollir)*”, les émollients sont des substances destinées à relâcher les tissus, cutanés ou muqueux, principalement l'épiderme. Le CNRTL (Centre national de ressources textuelles et lexicales) ajoute à cette notion de relâchement des tissus une vertu thérapeutique apaisante : “*qui calme l'inflammation dont les tissus sont le siège*”<sup>2</sup>.

En 2004, la Conférence de consensus sur la prise en charge de la dermatite atopique (DA) de l'enfant affecte aux émollients une bonne place dans le traitement des poussées de la dermatite atopique<sup>3</sup> derrière les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine [1]. En substance, si les émollients peuvent être utilisés à la phase aiguë et sont destinés aux zones de xérose, ils représentent surtout un traitement adjuvant de l'eczéma pour restaurer la fonction barrière de la peau, en agissant en particulier sur la xérose (preuves de niveau 2) [2].

<sup>1</sup> Dictionnaire historique de la langue française, sous la direction d'Alain Rey, Le Robert, 2010, page 732.

<sup>2</sup> <https://www.cnrtl.fr/definition/emollient> (consulté le 3 décembre 2010).

<sup>3</sup> En pratique les termes d'eczéma atopique et de dermatite atopique (DA) désignent la même affection et sont interchangeables. Le terme de “dermatite”, récent par rapport à celui d'eczéma, a probablement été utilisé pour illustrer la composante “inflammatoire” de l'eczéma.

En dehors de l'épargne des dermocorticoïdes qu'ils permettent, une question assez nouvelle est donc posée : savoir si une application quotidienne d'émollients chez les nourrissons à haut risque allergique pourrait permettre de prévenir l'apparition d'une DA et même de réduire la fréquence des autres manifestations de l'atopie telles que l'asthme et les allergies alimentaires (AA), si souvent associées à l'évolution de la DA [3].

### Histoire naturelle de la dermatite atopique

Comme celle de toutes les manifestations de l'atopie, la prévalence de la DA est en augmentation. Plus fréquente chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte, elle affecte au moins 10 % des enfants d'âge inférieur à 10 ans (**fig. 1 à 4**).



**Fig. 1 :** Faciès atopique chez un nourrisson comportant une dermatite atopique débutante du faciès et du cou ainsi que le signe de Dennie-Morgan (coll. G. Dutau).



**Fig. 2 :** Signe de Dennie-Morgan chez un enfant âgé de 8 ans (replis des paupières inférieures) associé à une disparition de la queue du sourcil et à un eczéma furfuracé des paupières (coll. G. Dutau).

Plus précisément, aux États-Unis, Silverberg *et al.* [4] estiment que sa prévalence était de 12,98 % en 2007-2009 (chez l'enfant) et de 7,2 % à 10,2 % en 2010-2012 (chez l'adulte)<sup>5</sup>. Comme l'indiquent les données ci-dessus, elle persiste souvent chez l'adulte et, par conséquent, la notion selon laquelle la DA disparaîtrait souvent avec l'âge est fréquemment un mythe.

La DA est responsable de coûts de santé élevés chez l'enfant d'âge préscolaire, estimés à 79,59 £ par an et par [5], ce qui équivaut actuellement à 88 euros. Les coûts les plus importants sont liés



**Fig. 3 :** Dermatitis atopique du visage (avec lésions de xérose) et du cou chez un jeune enfant âgé de 3 ans (coll. G. Dutau).



**Fig. 4 :** Xérose importante chez un nourrisson associée à quelques lésions érythémateuses avec prurit (coll. G. Dutau).

aux consultations et aux prescriptions. Parmi ces dernières, les traitements les plus coûteux sont les émollients et les préparations pour les bains (76 %) [5]. De plus, dans cette étude effectuée chez 1 761 enfants anglais âgés de 1 à 5 ans, la prévalence de la DA était de 16,5 % (IC95 % : 14,7-18,2 %), encore plus importante qu'aux États-Unis [4].

Ainsi, la DA débute le plus souvent au cours des premiers mois de la vie et persiste fréquemment à l'adolescence et même à l'âge adulte. Le risque de développer des symptômes d'atopie tels que les allergies alimentaires, l'asthme ou la rhinite allergique (RA) est plus élevé chez les enfants à haut risque allergique que dans la population générale exempte de cette prédisposition.

L'histoire naturelle de l'atopie – en anglais *the atopic march* – nous apprend que la DA (ou eczéma atopique) précède le plus souvent l'apparition des AA [6, 7]. Il est donc apparu logique :

- d'une part, d'essayer de prévenir la DA chez les enfants à haut risque allergique ;
- d'autre part, de penser que si la prévention de la DA est possible, celle des AA (et peut-être aussi d'autres symptômes d'atopie) pourrait l'être aussi.

### Physiopathologie de la dermatite atopique

Les mécanismes de la DA sont complexes, mais l'un des plus étudiés est le déficit de la "fonction barrière de la peau", lié à des mutations du gène *FLG* de la filaggrine, une protéine qui assure cette propriété fondamentale de la peau. Drislane et Irvine [8], revoyant toutes les études sur la filaggrine parues au cours des 5 dernières années, associées aux mots clés "*filaggrin*", "*atopic dermatitis*", "*skin barrier*" et "*atopy*", concluent que la filaggrine joue un rôle important dans l'apparition de la DA mais aussi dans celle des autres maladies allergiques. Il est possible de la quantifier et d'identifier ses mutations.

<sup>5</sup> Dans un article récent [21], les auteurs indiquent des fourchettes de prévalence allant de 15 % à 30 % (chez l'enfant) et de 2 % à 10 % (chez l'adulte).

## I Revues générales

En substance, la filaggrine est une protéine de 37 kD dénommée en fonction de sa capacité à agréger les filaments de kératine (**filament aggregatin protein**). La profilaggrine est son précurseur, dépourvue d'activité fonctionnelle, de poids moléculaire supérieur à 400 kD, hautement phosphorylée et riche en calcium. De façon schématique, la profilaggrine stockée dans les granules kératohyalins situés dans le *stratum granulosum* est déphosphorylée, ce qui permet la libération des 10 à 12 monomères de la profilaggrine qui vont se lier aux filaments de kératine. Ces monomères sont ensuite désaminés et dégradés par des protéases, libérant des acides aminés qui jouent un rôle important non seulement pour l'hydratation de la peau, mais aussi vis-à-vis de son pH et de sa protection envers les rayons UV [8, 9].

Si la perte de la fonction barrière de la peau est importante au cours de la DA, d'autres facteurs interviennent aussi comme la "dysbiose", ce qui vaut non seulement pour la DA mais aussi pour les autres manifestations de l'atopie, avec des nuances en fonction de l'organe cible. Amat et Houdouin [7] montrent comment la théorie hygiéniste de l'allergie a évolué progressivement vers celle de la "dysbiose ou perte de la biodiversité du microbiote, associée au mode de vie occidental et entraînant une rupture de l'équilibre entre l'hôte et son microbiote", ce qui favorise le développement des maladies allergiques et probablement aussi dysimmunitaires. Au cours de la DA, les perturbations du microbiote cutané conduisent à une fréquence accrue des colonisations puis des infections à *Staphylococcus aureus* [9-11]. Là aussi, la diminution de la biodiversité du microbiote cutané aboutit à la prépondérance de *S. aureus* avec, pour conséquences, une augmentation du pH cutané, une déformation des cellules cornées, la production de superantigènes, la libération de cytokines et de lipoprotéines pro-inflammatoires [11].

De plus, la fonction barrière de la peau peut être altérée par les effets délétères

des savons et des détergents, précédant souvent l'apparition de la DA et favorisant les sensibilisations IgE-dépendantes vis-à-vis de divers allergènes, pneumallergènes et surtout allergènes alimentaires. En effet, l'induction d'une sensibilisation alimentaire puis d'une AA a été bien démontrée pour certaines huiles (amande) [12] et surtout pour l'arachide au cours de l'étude LEAP (*Learning About Peanut Allergy*) [13, 14].

Les résultats de deux études pilotes, l'une anglo-américaine [15], l'autre japonaise [16], ont conduit les médecins, surtout les dermatologues et les pédiatres, à recommander d'hydrater de façon précoce et régulière la peau des enfants à risque allergique en appliquant des émoullients pour améliorer, voire pour tenter de restituer la fonction barrière de la peau. Mais ces études ont été remises en question en raison de la faiblesse de leurs effectifs, puisqu'elles ne portaient respectivement que sur 124 et 118 patients à haut risque allergique [15, 16]. Ces incertitudes ont conduit Chalmers *et al.* [17] à effectuer une grande étude pilote, multicentrique et contrôlée, portant sur un grand nombre de nourrissons, pour vérifier la pertinence de la recommandation d'utiliser les émoullients de façon préventive.

### ■ Étude de Chalmers

Au Royaume-Uni, une étude prospective, en vie réelle, multicentrique, randomisée et contrôlée a été effectuée dans 12 hôpitaux et 4 centres de soins primaires.

#### 1. Protocole

Les familles ont été contactées pendant les périodes anténatale ou postnatale

pour recruter les nourrissons [17] qui devaient :

- être nés à terme (au moins 37 semaines de gestation) ;
- avoir un haut risque allergique<sup>6</sup>, défini par l'existence d'une maladie allergique (DA, asthme, RA) diagnostiquée par un médecin chez au moins 1 parent au premier degré [3].

Les nourrissons, au nombre de 1 400 au début de l'étude, furent randomisés (1/1) de façon à recevoir tous les jours, soit un émoullient (Diprobase<sup>®</sup> crème<sup>7</sup> ou DoubleBase<sup>®</sup> gel<sup>8</sup>), soit des recommandations classiques de soins locaux, pendant 1 an. Les deux groupes étaient dénommés "groupe émoullient" et "groupe témoin". Les enfants furent revus aux âges de 2 semaines, puis de 3, 6, 12 et 24 mois.

Le **critère principal** d'appréciation était l'existence d'une DA à l'âge de 2 ans, définie selon les critères de l'UK Working Group [18]. Les **critères secondaires** étaient la survenue d'une DA définie par d'autres critères entre la naissance et l'âge de 2 ans :

- la présence d'une DA indiquée par les parents d'après un avis médical ;
- les renseignements indiqués par les parents sur le questionnaire à l'âge de 1 et 2 ans ;
- l'existence d'une DA vue par une infirmière (mais ne connaissant pas le traitement de l'enfant) à l'âge de 2 ans ;
- la date de début de la DA d'après le premier diagnostic médical qui avait été effectué ;
- la date du premier traitement par corticoïdes topiques ;
- la détermination des scores de DA selon l'*Eczema Area Severity Index* (EASI) et selon le *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM) à l'âge de 2 ans ;

<sup>6</sup> Le risque allergique, défini par plusieurs auteurs, a bien été précisé par Bousquet et Kjellmann [3] : ce risque est égal à celui de la population générale si aucun membre de la famille nucléaire (mère, père, fratrie) n'est atteint (15-20 %). Il passe à 33-48 % (1 parent atteint), 50-60 % (2 parents atteints) et 70-80 % (2 parents souffrant de la même allergie).

<sup>7</sup> Composition : eau, pétrolatum, alcool cétéarylique, paraffine liquide, ceteareth-20, phosphate de sodium, p-chloro-m-cresol, acide phosphorique, hydroxyde de sodium.

<sup>8</sup> Gel blanc opaque contenant 15 % de myristate d'isopropyle et 15 % de paraffine liquide.

– la présence d’autres symptômes associés aux allergies tels qu’un *wheezing* (sifflements thoraciques audibles à distance) et/ou une rhinite allergique (RA) aux âges de 1 et 2 ans selon les parents ;  
 – la positivité des *prick tests* cutanés d’allergie (PT) au lait de vache, à l’œuf de poule, à l’arachide, au chat, aux pollens et aux acariens à l’âge de 2 ans (le traitement de l’enfant étant inconnu par l’examineur) ;  
 – une AA signalée par les parents car un médecin en avait fait le diagnostic en se fondant sur l’histoire clinique, la positivité des PT et éventuellement celle d’un test de provocation par voie orale (TPO), aux âges de 1 et 2 ans.

L’objectif de cette étude était de détecter une diminution de 30 % de la DA dans le

“groupe émollit” à un degré de significativité de 5 % avec calcul du risque relatif ajusté (RRa)<sup>9</sup>.

## 2. Résultats

Si 4 963 familles étaient éligibles entre le 19 novembre 2014 et le 18 novembre 2016, l’étude a finalement porté sur 1 394 nourrissons, 693 dans le “groupe émollit” et 701 dans le “groupe témoin”. Ces deux groupes n’étant pas statistiquement différents en ce qui concerne leurs caractéristiques cliniques et démographiques, le nombre de maladies allergiques chez les parents (1, 2, 3 ou davantage), les antécédents maternels de DA, le sexe, l’ethnicité, les modalités de la délivrance, la présence d’animaux au domicile, la prise d’anti-

biotiques ou de probiotiques par la mère, le génotype *FLG* [17].

L’étude débuta à un âge médian de 11 jours. Compte tenu des enfants perdus de vue et des insuffisances dans le remplissage des questionnaires, elle a finalement porté sur 598 enfants dans le “groupe émollit” et 612 dans le “groupe témoin”. Chez les enfants dont les parents avaient correctement rempli les questionnaires, l’adhésion au traitement par les émollitants était de 88 % (466/532) à l’âge de 3 mois, de 82 % (427/519) à 6 mois, de 74 % (375/506) à 12 mois.

**Constat principal**, à l’âge de 2 ans, une DA (eczéma) était présente chez 139 (23 %) des 598 enfants du “groupe émollit”

	Groupe émollit (n patients)	Groupe témoin (n patients)	Risque relatif ajusté (IC 95 %)	Différence de risque ajusté (IC 95 %)
<b>Critère principal</b> Diagnostic de dermatite atopique (DA) à l’âge de 2 ans selon les critères de l’UK Working Party (UWP)	139/598 (23 %)	150/612 (25 %)	0,95 (0,78-1,16)	-1,2 % (-5,9-3,6)
<b>Critères secondaires d’évaluation de la DA</b>				
<b>À l’âge de 2 ans</b>				
● Évaluation en aveugle à 2 ans	151/555 (27 %)	149/568 (26 %)	1,05 (0,86-1,27)	1,1 % (-4,0-6,3)
● Diagnostic clinique de DA entre la naissance et 2 ans par les parents	266/610 (44 %)	282/616 (46 %)	0,96 (0,85-1,08)	-2,0 % (-7,5-3,6)
● DA selon les critères UWP selon les parents	187/599 (31 %)	195/612 (32 %)	0,98 (0,83-1,16)	-0,5 % (-5,7-4,8)
<b>À l’âge de 1 an</b>				
DA selon les critères UWP selon les parents	103/516 (20 %)	107/527 (20 %)	(0,98 (0,77-1,25)	-0,3 % (-5,1-4,6)

Tableau I: Critères d’évaluation principal et secondaires (d’après [17]).

	Groupe émollit (n patients)	Groupe témoin (n patients)	Risque relatif ajusté (IC 95 %)	Différence de risque ajusté (IC 95 %)
<b>Allergie alimentaire confirmée</b>				
● Lait, œuf ou arachide à l’âge de 2 ans	41/547 (7 %)	29/568 (5 %)	1,47 (0,93-2,33)	2,4 % (-0,5-5,2)
● Lait de vache à l’âge de 2 ans	9/571 (2 %)	8/593 (1 %)	1,17 (0,45-3,01)	0,2 % (-1,2-1,6)
● Œuf à l’âge de 2 ans	33/560 (6 %)	22/581 (4 %)	1,56 (0,92-2,65)	2,1 % (-0,4-4,6)
● Arachide à l’âge de 2 ans	10/555 (2 %)	8/572 (1 %)	1,29 (0,51-3,25)	0,4 % (-1,1-1,8)
<b>Sensibilisation alimentaire</b>				
Lait, œuf ou arachide à l’âge de 2 ans	58/487 (12 %)	44/498 (9 %)	1,36 (0,94-1,95)	2,9 % (-0,9-6,8)
<b>Autres symptômes associés à l’allergie</b>				
● Rhinite allergique entre les âges de 1 et 2 ans selon les parents	174/572 (30 %)	188/598 (31 %)	0,97 (0,82-1,15)	-0,8 % (-6,2-4,5)
● <i>Wheezing</i> entre les âges de 1 et 2 ans selon les parents	197/572 (34 %)	191/598 (32 %)	1,07 (0,91-1,26)	2,5 % (-2,9-7,9)

Tableau II: Principaux critères secondaires d’évaluation en particulier allergie alimentaire confirmée (prouvée par un test de provocation orale) et sensibilisations alimentaires (d’après [17]).

<sup>9</sup> Les auteurs donnaient les détails de l’analyse statistique par “Stata version 15.1” sous la forme d’un appendice dans la version originale de l’article.

## I Revues générales

lient” et chez 150 (25 %) des 612 enfants du “groupe témoin”. Cette différence n’est pas significative (RRa = 0,95 [IC 95 % : 0,78-1,16];  $p = 0,61$ ), car elle n’est que de  $-1,2$  %, très éloignée du résultat espéré [17].

Les résultats obtenus sur les **critères secondaires** de DA, représentés sur le **tableau I**, étaient en accord avec ceux obtenus pour le critère principal d’appréciation.

Pour les **critères secondaires autres que la DA**, des résultats comparables furent obtenus, car les pourcentages d’AA (lait, œuf, arachide) étaient semblables dans les deux groupes, en particulier pour les AA confirmées par TPO (**tableau II**). La différence la plus importante fut obtenue pour l’AA à l’œuf avec un RRa de seulement  $2,1$  % (IC95 % :  $-0,4$  % à  $4,6$  %). Enfin, la fréquence des sensibilisations aux allergènes alimentaires et aux pneumallergènes n’était pas différente dans les deux groupes, pas plus que celle des allergies cliniquement expressives comme la RA et l’asthme [17].

On observera que le nombre moyen d’infections cutanées par enfant et par an (moyenne  $\pm 1$  écart type) était plus élevé dans le “groupe émollissant” ( $0,23 \pm 0,60$ ) que dans le “groupe témoin” ( $0,15 \pm 0,46$ ) (RRa :  $1,5$  [IC95 % :  $1,15-2,09$ ]). Ces infections (impétigo, infections virales ou bactériennes non spécifiées) survenaient dans  $15$  % des cas (89/585) dans le “groupe émollissant” *versus*  $11$  % (67/589) dans le “groupe témoin” [17].

### ■ Discussion

Cette étude n’a donc pas apporté la preuve que l’application quotidienne d’émollients pendant la première année de vie peut prévenir ou même diminuer la fréquence de la DA (eczéma) atopique chez les enfants à haut risque allergique à l’âge de 2 ans [17]. Ce résultat est d’autant plus important à considérer qu’il porte sur près de 1 400 nourrissons,

contrairement aux études antérieures qui avaient accrédité l’idée d’un effet préventif des émollients alors que, rappelez-le, elles n’étaient basées que sur 124 et 118 enfants [15, 16].

Cette étude n’apporte pas de preuve que l’application préventive des émollients utilisés pourrait diminuer la fréquence des AA faisant souvent suite à la DA. Elle montre même une légère augmentation de l’incidence des AA confirmées (lait, œuf, arachide) à l’âge de 2 ans dans le “groupe émollissant” ( $7$  %) comparé au “groupe témoin” ( $5$  %) [17], surtout représentée par une plus grande fréquence des AA à l’œuf.

Les enfants qui recevaient des émollients avaient plus d’infections cutanées constatées par leurs parents que les individus témoins, mais il faut souligner que ce résultat concerne la prévention de la DA chez les nourrissons à haut risque allergique et non l’hydratation de la peau chez les enfants ayant une DA confirmée que, bien sûr, ces résultats ne remettent pas en cause.

Ces résultats sont donc contraires aux deux petites études citées ci-dessus, portant chacune sur un peu plus d’une centaine d’enfants à haut risque allergique [15, 16] et qui, malgré leur effectif insuffisant, avaient posé le principe d’une prévention de l’eczéma chez les nourrissons à haut risque allergique. En effet, ces premiers résultats témoignaient d’une efficacité potentielle avec :  
–  $22$  % de DA à 6 mois pour les nourrissons à haut risque allergique (HRA) traités préventivement par les émollients *versus*  $43$  % chez les témoins dans l’étude mixte US/UK [15];  
–  $32$  % de DA à 9 mois pour les nourrissons HRA traités préventivement par les émollients *versus*  $47$  % chez les témoins dans l’étude japonaise [16].

Chalmers *et al.* [17] n’ont donc pas retrouvé de tels résultats, bien au contraire, en effectuant une étude solide dont la robustesse était basée sur :

- l’importance de l’effectif (plus de 1 000 nourrissons);
  - la très bonne adhésion au traitement (autour de  $80$  %);
  - l’absence de contacts avec les investisseurs (ou un contact minime) garantissant la qualité des résultats;
  - l’absence de biais de sélection et de détection;
  - la précision du diagnostic de DA basé sur des critères validés;
  - la collecte des résultats (en particulier ceux du critère principal) par des investigateurs travaillant en aveugle;
  - le caractère prospectif du protocole, portant sur une longue durée (2 ans) par opposition aux durées courtes de 6 et 9 mois des deux études précédentes [15, 16].
- De plus, cette longue durée garantissait une plus grande précision du diagnostic de DA car elle permettait, en particulier, d’exclure les “fausses DA” en rapport avec des éruptions de diverses causes, fréquentes au cours de la première année de la vie.

Une autre objection aurait pu concerner le choix des émollients, mais ces derniers étaient communément utilisés par le UK National Health Service et connus pour ne pas avoir d’effets délétères sur la barrière cutanée. Toutefois, on ne peut exclure que le développement de nouveaux produits émollissants puisse modifier ces résultats...

Chalmers *et al.* [17] signalent cependant quelques limitations de leur étude, en particulier pour le diagnostic des AA par les TPO qui représentent, à juste titre, l’étalon or du diagnostic des AA. En effet, les PT et les TPO ne furent ajoutés aux examens qu’après le lancement de l’étude. Il faut toutefois remarquer que le protocole de l’étude était beaucoup plus adapté à la détection d’une DA plutôt qu’à celle d’une AA, affection moins fréquente que la précédente.

L’adhésion au traitement consistant à appliquer quotidiennement des émollients sur la peau d’un enfant pour prévenir un éventuel eczéma fut supérieure à

## POINTS FORTS

- En augmentation régulière au cours des 20 dernières années, la DA est plus fréquente chez le nourrisson et l'enfant que chez l'adulte : elle affecte au moins 10 % des enfants d'âge inférieur à 10 ans.
- La perte de la fonction barrière de la peau est liée à des mutations du gène *FLG* de la filaggrine. D'autres facteurs interviennent, en particulier la "dysbiose" ou perte de la biodiversité du microbiote cutané, associée au mode de vie occidental.
- L'utilisation de topiques divers (savons, détergents) agressifs pour la peau augmente encore la "perméabilité cutanée" aux allergènes.
- Des études sont nécessaires pour mieux analyser les mécanismes de la fonction barrière de la peau et obtenir des émoullients plus efficaces pour restaurer cette fonction.
- En pratique, face à une DA installée, les émoullients représentent un traitement efficace permettant de contrôler la maladie, de lutter contre la xérose et d'assurer une épargne des corticoïdes topiques.
- Les sociétés savantes des pays industrialisés recommandent l'allaitement maternel jusqu'à 4 mois.

80 % au cours des 6 premiers mois, puis déclina à 74 % entre 6 et 12 mois, mais cette évolution était attendue. On peut aussi soulever la question du début du "traitement actif", en moyenne 11 jours après la naissance, mais il est peu probable qu'une application plus précoce des émoullients aurait modifié les résultats.

Un résultat intrigant est l'absence de diminution de l'incidence des AA, sachant qu'il existait même un nombre un peu plus important d'AA dans le "groupe émoullient". Une explication pourrait être une augmentation de la pénétration cutanée des allergènes associés à l'application des émoullients sur la peau. Il va de soi que cette hypothèse mériterait d'être explorée à l'avenir !

Toutefois, ces résultats ne peuvent, à notre avis, conduire à abandonner cette piste préventive et cela pour plusieurs raisons :  
– une meilleure connaissance des propriétés de la barrière cutanée est indispensable ;

– une meilleure connaissance des mécanismes de la fonction barrière de la peau est indispensable pour développer de nouveaux émoullients plus actifs et moins agressifs pour la peau ;  
– une expression des résultats en fonction du statut de la filaggrine et de son gène *FLG* peut être suggérée.

Néanmoins des études récentes vont dans le même sens que les résultats de Chalmers *et al.*, comme celle de Skjerven *et al.* [19], effectuée non plus chez des nourrissons à haut risque allergique mais en population générale, qui ont comparé 4 groupes de nourrissons :

- 596 témoins (aucune intervention) ;
- 575 nourrissons recevant des émoullients (ajoutés aux bains) et une crème faciale (intervention cutanée à partir de l'âge de 2 semaines) ;
- 642 nourrissons bénéficiant d'une introduction à partir des 12<sup>e</sup>-16<sup>e</sup> semaines (des aliments tels que l'arachide, le lait de vache, le blé, et l'œuf [diversification alimentaire précoce]) ;

– 583 nourrissons bénéficiant à la fois d'une intervention cutanée et d'une diversification précoce.

À partir des 2 697 femmes recrutées, 2 397 nouveau-nés furent enrôlés et la fréquence de la DA à l'âge de 1 an ne fut pas statistiquement différente dans les 4 groupes : 8 % (48/596) dans le groupe témoin, 11 % (64/575) dans le groupe "intervention cutanée", 9 % (58/642) dans le groupe "intervention diététique" et 5 % (31/583) dans le groupe "intervention cutanée + intervention diététique" [19]. Les conclusions des auteurs sont simples : "*Dans la population générale, ni les émoullients, ni une diversification alimentaire précoce ne permettent de prévenir la dermatite atopique à l'âge de 12 mois, et cette étude n'est pas en faveur de ces interventions pour prévenir la dermatite atopique à l'âge de 12 mois*" [19].

À cet égard, l'étude de Skjerven *et al.* [19] pose la question de la prévention primaire de la DA et de celle des AA. En dehors de l'introduction précoce de l'arachide, celle des autres aliments n'a pas montré d'intérêt préventif évident. Une méta-analyse de De Silva *et al.* [20] basée sur 46 études publiées entre 1946 et 2019 permet de dire que "*l'introduction d'œuf bien cuit (entre 4 et 6 mois) diminue probablement la fréquence de l'AA à l'œuf et que l'introduction régulière de l'arachide chez l'enfant à risque allergique entre 4 et 11 mois entraîne une importante diminution de la fréquence de l'AA à l'arachide dans les pays où cette AA est fréquente*". Pour ces auteurs (et pour d'autres), ces recommandations ne sont pas applicables aux autres aliments. Les autres recommandations, en particulier l'adjonction de probiotiques et de prébiotiques, ne sont pas validées [20-22].

### Conclusion

Deux grandes études récentes portant l'une sur 1 394 (chez les nourrissons à haut risque allergique) et l'autre sur 2 397 nouveau-nés (en population générale)

## I Revues générales

rale) suivis respectivement pendant 2 ans et 1 an montrent que l'application prolongée des émoullients actuellement disponibles ne permet pas de prévenir la survenue d'une dermatite/eczéma atopique. Ces études, même si elles ont été effectuées dans deux populations différentes (nourrissons à haut risque allergique et nourrissons issus de la population générale), vont dans le même sens. Les émoullients actuels ne semblent pas capables de prévenir la DA, aussi bien chez les nourrissons à haut risque allergique que chez les nourrissons tout-venant. L'application précoce et prolongée d'émoullients ne semble pas capable non plus de diminuer la fréquence des allergies alimentaires qui, dans l'histoire naturelle de l'atopie, font très souvent suite à la dermatite atopique.

Toutefois, des études sont encore nécessaires pour analyser plus finement les mécanismes de la fonction barrière de la peau ce qui, logiquement, devrait permettre de perfectionner la classe thérapeutique des émoullients et, peut-être, d'obtenir des préparations plus efficaces. Il va de soi que ces résultats ne remettent pas en cause les émoullients dans le traitement de la dermatite atopique installée dont ils représentent une option thérapeutique efficace permettant de contrôler la maladie, de lutter contre la xérose et d'assurer une épargne des corticoïdes topiques.

Des recommandations visant à essayer d'influencer, voire de stopper, l'histoire naturelle de l'atopie (littéralement "la marche atopique") peuvent être fournies pour l'arachide (certainement) et l'œuf bien cuit (probablement), mais pas pour les autres aliments comme on l'avait hâtivement pensé au vu des résultats de l'étude LEAP qui, répétons-le, ne valent que pour l'arachide.

### BIBLIOGRAPHIE

- Conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. *Ann Dermatol Vénérol*, 2005; 132:81-91.
- Conférence de consensus. Prise en charge de la dermatite atopique de l'enfant. <http://www.cliderm.be/wp-content/uploads/9996-Dermatite-atopique.pdf> (page S15). Consulté le 3 décembre 2020.
- BOUSQUET J, KJELLMAN NI. Predictive value of tests in childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 1986;78(5 Pt 2): 1019-1022.
- SILVERBERG JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*, 2017;35:283-289.
- EMERSON RM, WILLIAMS HC, ALLEN BR. What is the cost of atopic dermatitis in preschool children? *Br J Dermatol*, 2001;144:514-522.
- HILL DA, SPERGER JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018;120:131-137.
- AMAT F, HOUDOUIN V. Microbiote et développement de l'asthme. *Rev Fr Allergol*, 2020;60:461-464.
- DRISLANE C, IRVINE AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2020;124:36-43.
- FLEURY OM, McALEER MA, FEUILLIE C *et al*. Clumping factor B promotes adherence of *Staphylococcus aureus* to corneocytes in atopic dermatitis. *Infect Immun*, 2017;85:e00994-16.
- DI DOMENICO EG, CAVALLO I, CAPITANIO B *et al*. *Staphylococcus aureus* and the cutaneous microbiota biofilms in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Microorganisms*, 2019;7:301.
- GEOGHEGAN JA, IRVINE AD, FIOSTER TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. *Trends Microbiol*, 2018;26: 484-497.
- GUILLET G, GUILLET MH. Sensibilisation alimentaire percutanée. À propos d'une sensibilisation percutanée à l'amande chez le nourrisson et d'une étude des topiques chez 27 patients atteints d'allergie alimentaire. *Allergie Immunol*, 2000;32:309-311.
- LACK G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121:1331-1336.
- DU TOIT G, ROBERTS G, SAYRE PH *et al*. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015;372:803-813.
- SIMPSON EL, CHALMERS JF, HANIFIN JM *et al*. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;134:818-823.
- HORIMUKAI K, MORITA K, KARITA N *et al*. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 134:824.e6.
- CHALMERS JR, HAINES RH, BRADSHAW LE *et al*. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomized controlled trial. *Lancet*, 2020; 395:962-972.
- WILLIAMS HC, BURNEY PG, PEMBROKE AC *et al*. The U.K. Working Party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*, 1994;131:406-416.
- SKJERVEN HO, REHBINDER EM, VETTUKATTIL R *et al*. Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (PreventADALL): a factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2020;395:951-961.
- DE SILVA D, HALKEN S, SINGH C *et al*. Preventing food allergy in infancy and childhood: systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020;31:813-826.
- BAWANY F, BECK LA, JÄRVINEN KM. Halting the march: primary prevention of atopic dermatitis and food allergies. *J Allergy Clin Immunol*, 2020;8:860-875.
- FLEISHER DM, CHAN ES, VENTER C *et al*. A consensus approach to the primary prevention of food allergy through nutrition: guidance from the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology; American College of Allergy, Asthma, and Immunology; and the Canadian Society for Asthma, and Clinical Immunology Immunology. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021;9: 22-43.e4.

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

## Immunologie pour le praticien

# Chimiokines et immunité



### O. DEREURE

Service de Dermatologie,  
Université de MONTPELLIER;  
Inserm U1058.

Les chimiokines (du grec ancien χῆμεία [khumeiá] “alchimie” et [kī'nēsis] “mouvement”), ou cytokines chimiotactiques, définissent une famille de cytokines sécrétées de petit poids moléculaire qui induisent un recrutement/déplacement des leucocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes et lymphocytes essentiellement), mais également d'autres catégories de cellules (notamment endothéliales et épithéliales) dans une certaine direction, processus connu sous le nom de chimiotactisme. Elles sont également responsables de l'activation des cellules cibles. Ces molécules jouent donc un rôle majeur dans la réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte, mais aussi dans certains processus biologiques y compris la morphogenèse et la cicatrisation des plaies, ainsi que dans la pathogénie de certaines affections incluant les tumeurs malignes.

### Structure chimique et fonctionnement général

Ces protéines présentes chez tous les vertébrés, certains virus et certaines bactéries (mais absentes chez les invertébrés) ont toutes une masse d'environ

8 à 10 kilodaltons et comprennent 4 résidus cystéines situés sur des zones bien conservées et essentielles à leur structure tridimensionnelle et donc à leur activité biologique. Elles sont considérées soit comme “pro-inflammatoires” (car induites lors d'une réponse immunitaire notamment pour recruter des cellules immunitaires, par exemple vers un site d'infection), soit comme “homéostatiques” (car impliquées dans le contrôle de la migration des cellules au cours des processus normaux de surveillance immunitaire, d'entretien ou de développement des tissus).

Les chimiokines sont classées en 4 sous-familles principales: CXC (CXCL1 à L17), CC (CCL1 à L28), CX3C (CX3CL1) et C (XCL1 et XCL2) (L pour ligand). Comme toutes les cytokines, elles sont sécrétées par des cellules sources spécifiques et agissent sur des cellules cibles également spécifiques en interagissant avec des récepteurs transmembranaires couplés à des protéines G (car utilisant le GTP) et comportant 7 domaines transmembranaires hélicoïdaux, récepteurs présents notamment à la surface des leucocytes. Environ 19 récepteurs de chimiokine différents ont été caractérisés à ce jour, divisés en 4 familles selon le type de chimiokine auquel ils se lient: CXCR, CCR, CX3CR1 et XCR1.

Les protéines G couplées à l'extrémité C-terminale du récepteur de chimiokine vont permettre la signalisation intracellulaire après l'activation du récepteur, tandis que le domaine N-terminal du récepteur détermine la spécificité de la liaison au ligand. Cette signalisation intracellulaire d'aval passe par la voie du phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate (PIP2)/inositol triphosphate (IP3)/diacylglycérol/protéine kinase C qui implique de nombreuses cascades de

signalisation (comme la voie des MAP kinases) générant des réponses cellulaires diverses telles que chimiotactisme, dégranulation, libération d'anions superoxydes et changements d'activité de molécules d'adhésion cellulaire appelées intégrines qui sont directement à l'origine du déplacement des cellules, notamment le long de fibres de la matrice extracellulaire, ou de leur adhésion aux parois capillaires après une phase de “roulement” permettant leur diapédèse.

### Rôle biologique

La fonction majeure des chimiokines est donc de gérer la migration des leucocytes (*homing*) vers leurs emplacements anatomiques respectifs lors des processus de maintien de l'intégrité tissulaire et inflammatoires. Elles exercent une action chimiotactique sur leurs cellules cibles spécifiques afin de guider leur migration suivant un gradient croissant de concentration de la chimiokine vers la source de production de la molécule.

Certaines chimiokines telles que CCL14, CCL19, CCL20, CCL21, CCL25, CCL27, CXCL12 ou CXCL13 contrôlent ainsi les déplacements des cellules immunitaires au cours des processus de surveillance immunitaire, par exemple en dirigeant de façon permanente les polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes vers les ganglions lymphatiques ou les tissus où ces cellules doivent être positionnées physiologiquement afin de pouvoir détecter la présence d'éventuels agents pathogènes présentés ou non par les cellules dendritiques résidentes. D'autres chimiokines de la même catégorie et dites “homéostatiques” jouent un rôle tout aussi important dans le renouvellement physiologique et le maintien de l'intégrité tissulaire en général, en favori-

## Immunologie pour le praticien

sant l'angiogenèse et le renouvellement des tissus en guidant les cellules vers les sites qui envoient les signaux spécifiques correspondants. Les chimiokines de ce type sont produites et sécrétées sans qu'il soit nécessaire de stimuler leurs cellules sources, notamment par le thymus et les tissus lymphoïdes secondaires en ce qui concerne la veille immunitaire. Leur fonction homéostatique liée à cet "adressage" tissulaire permanent est notamment illustrée par l'interaction entre les chimiokines CCL19 et CCL21 (exprimées dans les ganglions lymphatiques et sur les cellules endothéliales lymphatiques) et leur récepteur CCR7 (exprimé sur les cellules destinées à être dirigées vers les ganglions lymphatiques) tandis que CCR9 prend en charge la migration des leucocytes dans l'intestin, CCR10 vers la peau et CXCR5 la migration des cellules B vers les follicules des ganglions lymphatiques.

Une seconde catégorie de chimiokines est au contraire dite "**pro-inflammatoire**" car produite par une grande variété de cellules en réponse à une infection bactérienne, virale ou à des dommages physiques causés par des agents tels que silice ou cristaux d'urate. Leur libération est alors souvent stimulée par des cytokines pro-inflammatoires d'amont,

comme l'interleukine 1 ou le  $TNF\alpha$ , ou par des molécules issues d'agents infectieux (LPS ou protéines virales). Ces chimiokines pro-inflammatoires – telles que CXCL1, CXCL2, CXCL-8, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL10 – sont produites de façon rapide et à des concentrations élevées lors d'une infection ou d'une agression tissulaire et fonctionnent principalement comme des chimio-attractants pour les leucocytes, recrutant des monocytes, des neutrophiles et d'autres cellules effectrices du sang vers les sites inflammatoires liés à une infection ou à des lésions tissulaires endogènes ou exogènes (**fig. 1**). Elles jouent donc un rôle très important dans le fonctionnement du système immunitaire tant inné qu'adaptatif grâce à ce guidage cellulaire "à la demande" selon les besoins identifiés mais aussi dans la cicatrisation post-agression tissulaire.

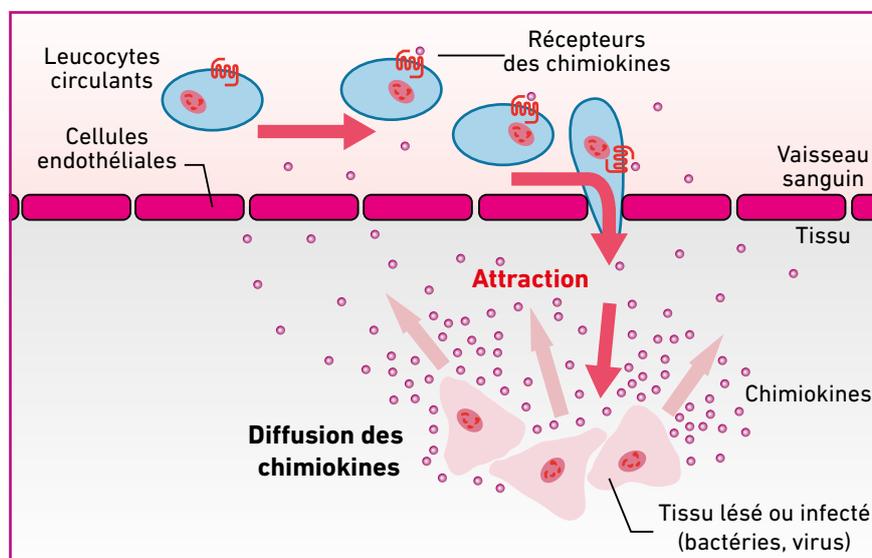
Une même chimiokine peut guider plusieurs catégories de cellules, notamment de leucocytes, et une même catégorie de leucocytes peut répondre à diverses chimiokines. Il s'agit donc d'une situation particulièrement complexe et difficile à modéliser qui n'est pas sans rappeler celle des facteurs de croissance tissulaires, en particulier au cours de la cicatrisation.

Par exemple, les monocytes/macrophages sont attirés vers les sites inflammatoires par les chimiokines clés CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL17 et CCL22 vs CCL2, CCL1, CCL22, CCL17, CXCL9, CXCL10 et CXCL11 pour les lymphocytes T, certaines de ces chimiokines étant inductibles par l' $IFN\gamma$  libéré en grande quantité dans les tissus inflammatoires. Enfin, la liaison chimiokine-récepteur peut stimuler l'expression de ces derniers, ce qui rend la cellule plus active et davantage susceptible de répondre aux signaux de guidage, aboutissant à la création d'une véritable boucle d'auto-amplification du phénomène.

### Chimiokines et pathologie

L'intervention des chimiokines a été envisagée, voire démontrée, dans un certain nombre d'affections qu'elles soient tumorales (rôle dans la migration des cellules tumorales, le microenvironnement et la formation des métastases) ou surtout inflammatoires très diverses, notamment marquées par une surexpression induite et durable de certaines chimiokines ou de leurs récepteurs en réponse à des stimuli de magnitude réduite (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, connectivites, athérome, psoriasis, etc.). Par ailleurs, il a été bien démontré que certains récepteurs tels CCR5 et CXCR4 jouent un rôle de corécepteurs, en association avec la molécule CD4, dans la pénétration du VIH dans les lymphocytes.

En thérapeutique dermatologique, un anticorps humanisé défucoylé anti-CCR4, le mogamulizumab, est actuellement utilisé dans le traitement des lymphomes cutanés T épidermotropes avancés notamment érythrodermiques et leucémiques. Cet anticorps thérapeutique cible directement la molécule CCR4 exprimée de façon constitutive par les cellules T malignes et impliquée dans la migration des lymphocytes vers différents organes dont la peau, ce qui entraîne une déplétion des cellules cibles.



**Fig. 1 :** Recrutement des leucocytes sur un site inflammatoire et intervention des chimiokines (d'après Samson M et al., Médecine Sciences, 1999).



22 OCTOBRE 2021

### Signes cutanés des hémopathies

Les manifestations cutanées au cours d'une hémopathie sont très nombreuses et très variées. L'apparition de lésions spécifiques ou d'une dermatose satellite peut révéler une hémopathie jusqu'à l'inconnue ou indiquer l'aggravation d'une hémopathie jusque-là stable. À cause de la neutropénie, les signes d'infection cutanée sont parfois faiblement tassants. La prise en charge doit être précoce et approfondie. Les toxicodermies sont plutôt cytotoxiques. L'exanthème maculo-papuleux a un diagnostic étiologique laborieux, pouvant révéler une urticaire, une réaction médicamenteuse, une lymphodénothérapie angio-immunoblastique ou le rejet aigu d'une greffe de moelle.



30 OCTOBRE 2021

### Recommandations des traitements systémiques du psoriasis modéré à sévère: impact sur les habitudes de prescription et actualités

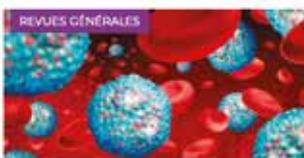
Les premières recommandations françaises du psoriasis ont permis de faire une synthèse des stratégies thérapeutiques dans le psoriasis en plaques mais également dans les formes particulières de psoriasis et en fonction des comorbidités associées. Mais avec l'évolution rapide des biothérapies dans cette indication, ces recommandations sont déjà "antiques". Dans cet article, nous discuterons de l'actualité des recommandations françaises et de la publication récente des nouvelles recommandations européennes.



18 OCTOBRE 2021

### Acnés difficiles

L'acné est une pathologie fréquente, de diagnostic le plus souvent aisé. Cependant, certaines formes d'acnés sévères peuvent être difficiles à traiter, comme l'acné fulminante, l'acné conglobata, les acnés récidivantes ou survenant chez des patients immunodéprimés. Devant une acné sévère, certains diagnostics différentiels peuvent être discutés, notamment la maladie de Verneuil. Par ailleurs, l'acné peut s'intégrer dans des syndromes plus complexes comme le SAPHO, le TRAPA syndrome ou le PASH syndrome. La reconnaissance de ces formes particulières d'acnés difficiles est importante pour les choix thérapeutiques.



12 OCTOBRE 2021

### Dermatoses éosinophiliques

La présence d'une éosinophilie sanguine et/ou tissulaire est une situation souvent rencontrée par le dermatologue. Il est important de distinguer les dermatoses fréquemment associées à une augmentation des éosinophiles dans le sang et/ou la peau, qui peut aider à leur diagnostic, des dermatoses dites éosinophiliques qui n'appartiennent à aucun autre cadre nosologique et dans lesquelles l'éosinophilie semble être au cœur de la physiopathologie. Les dermatoses éosinophiliques constituent un spectre continu avec des nombreuses formes de passage entre des entités bénignes - mais parfois difficiles à traiter - comme la folliculite pustuleuse à éosinophiles et le syndrome de Wells, et des



Agir sur l'inflammation en surface  
 et en profondeur : Cosentyx<sup>®</sup> (1)‡

**OBJECTIFS CHEZ L'ADULTE (1-3) :**

**Blanchir  
 LES LÉSIONS  
 CUTANÉES**



**Préserver  
 LES CAPACITÉS  
 FONCTIONNELLES**



**Améliorer  
 LA QUALITÉ  
 DE VIE**



**Cosentyx<sup>®</sup> 300 mg  
 disponible en une  
 seule injection (1)**



Stylo UnoReady<sup>®</sup>  
 300 mg\*



Seringue préremplie  
 300 mg\*

**Cosentyx<sup>®</sup> 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 : Cosentyx<sup>®</sup> est à réserver 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.** (1) 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 d'avril 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.** (1) 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.** (1) 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).** (1) 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<sup>ème</sup> 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 d'avril 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 et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Cosentyx<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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](http://www.signalement-sante.gouv.fr).** Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx<sup>®</sup> qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.

‡ Cosentyx<sup>®</sup> 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. (1) \* Présentation non disponible à la date d'avril 2021. † Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx<sup>®</sup> du 5 Octobre 2016. ‡ Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx<sup>®</sup> du 20 janvier 2021. \*\* Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx<sup>®</sup> du 22 Juin 2016. ‡ Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx<sup>®</sup> SA du 22 Juin 2016. § Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx<sup>®</sup> SpAax-nr du 16 Septembre 2020. **1.** Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx<sup>®</sup>. **2.** 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. **3.** 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.