

Le dossier :
Manifestations cutanées des MAI

Coordination : J.-B. Monfort

Comment je prends en charge un nævus de Spitz

Acné et microbiote cutané : quel impact dans la prise en charge et dans l'observance des traitements ?

Actualités sur le prurit

Qu'attendre des JAK inhibiteurs dans la pelade ?



LA CONFIANCE QUI SE VOIT

DP 22 10 - 22/04/69472195/PM/003



**meto
ject**® STYLO
méthotrexate 50 mg/ml

**1^{er} stylo* injecteur en sous-cutané avec
une gamme exclusive de 10 dosages¹**

METOJECT® solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ml ; 17,5 mg/0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml ; 27,5 mg/0,55 ml ; 30 mg/0,60 ml) est indiqué dans le traitement des formes modérées à sévères du psoriasis chez les patients adultes candidats à un traitement systémique.

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

Liste I. Remb. Séc.Soc. à 65 %. Agréé coll.

medac



* Ayant obtenu l'AMM en 2015¹

1. Résumé des caractéristiques du produit METOJECT® solution injectable en stylo prérempli

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

17^{es} 

www.jird.info



Jeudi 20 octobre 2022

Urgences en dermatologie

Présidents : Pr J.-D. Bouaziz, Dr P. Del Giudice

Vendredi 21 octobre 2022

Dermatologie pédiatrique

Présidents : Pr D. Bessis, Dr M. Rybojad

Le Dock Pullman – Paris-Aubervilliers
87, avenue des Magasins Généraux
93300 Aubervilliers

Métro : Front Populaire
à 200 mètres
du Dock Pullman (Ligne 12)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr S. Aractingi, Pr H. Bachelez, Dr R. Baran,
Pr N. Basset-Seguïn, 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 J.-B. Monfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel

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

Imprimerie : L'Ormont
88100 Saint-Dié-des-Vosges
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 3^e trimestre 2022

Sommaire

Septembre 2022

n° 313

Cahier 1

LE DOSSIER

Manifestations cutanées des MAI

8 Éditorial

J.-B. Monfort

9 Le concept de maladie auto-inflammatoire

M. Delplanque, S. Georgin-Lavialle

19 Manifestations cutanées des 4 MAI monogéniques historiques

J.-B. Monfort

24 Le syndrome VEXAS : une nouvelle maladie auto-inflammatoire de l'adulte que le dermatologue doit connaître

F. Chasset

34 Quand penser à une MAI devant une éruption urticarienne ?

A. Soria, S. Georgin-Lavialle

43 En pratique, on retiendra

REVUES GÉNÉRALES

45 Comment je prends en charge un nævus de Spitz

S. Fraitag

55 Acné et microbiote cutané : quel impact dans la prise en charge et dans l'observance des traitements ?

M.A. Dagnelie, B. Dréno



59 Actualités sur le prurit

L. Misery

ACTUALITÉS RESO

65 Qu'attendre des JAK inhibiteurs dans la pelade ?

D'après la communication RESO
du Dr Pierre-André Bécherel

Un cahier 2 "SpeedIL
Compte rendu de la soirée du 19 mai 2022"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 67.

OBJECTIFS PARTAGÉS

BIEN-ÊTRE RETROUVÉ



Pour vos patients adultes et adolescents (12-17 ans),
1^{RE} BIOTHÉRAPIE disponible
dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE

Pour les enfants (6-11 ans),
1^{RE} BIOTHÉRAPIE disponible
dans le traitement de la
DERMATITE ATOPIQUE SÉVÈRE

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique.

DUPIXENT® est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique⁽¹⁾.

Chez l'adulte : DUPIXENT® est un traitement de seconde intention en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine⁽²⁾.

Chez l'adolescent (12-17 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention dans les formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'adolescent en échec des traitements topiques⁽³⁾.

Chez l'enfant (6-11 ans) : DUPIXENT® est un traitement de deuxième intention à réserver aux formes sévères de dermatite atopique en échec d'un traitement topique dermocorticoïde⁽⁴⁾.

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



DUPIXENT® est un médicament d'exception, respecter la Fiche d'information thérapeutique.

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne et en pédiatrie. Chez l'adulte et l'adolescent : remboursement par la sécurité sociale à 65%. Agréé aux collectivités. Chez l'enfant : non remboursable et non agréé aux collectivités à la date du 12/04/2021 (demande d'admission à l'étude).

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit DUPIXENT®.
2. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® 11 juillet 2018.
3. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® 11 mars 2020.
4. HAS. Avis de la commission de la transparence de DUPIXENT® 21 avril 2021.

I Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

Éditorial



J.-B. MONFORT

Service de Dermatologie,
Allergologie et Médecine vasculaire,
Hôpital Tenon, PARIS.

Les maladies auto-inflammatoires constituent un spectre de maladies ayant en commun une anomalie de l'immunité innée. Elles partagent certaines caractéristiques, notamment la fièvre et le syndrome inflammatoire biologique. La classification de ces maladies évolue puisqu'elles sont de plus en plus nombreuses grâce aux progrès de la génétique. Le **Pr Sophie Georgin-Lavialle**, interniste, est une grande spécialiste des maladies auto-inflammatoires. Elle nous a fait l'honneur ici de nous expliquer brièvement, avec sa collègue le **Dr Marion Delplanque**, ce qu'est une maladie auto-inflammatoire, quand la suspecter et comment avancer dans le diagnostic. Ce chapitre, non axé sur la dermatologie, est indispensable pour bien comprendre de quoi on parle et quels sont les différents mécanismes de ces maladies.

Les premières maladies auto-inflammatoires monogéniques sont les plus connues et les plus anciennes. Les manifestations cutanées sont fréquentes et mal connues des dermatologues. Je ferai ici un bref panorama des signes cutanés de la fièvre méditerranéenne familiale, du CAPS, du TRAPS et du déficit en mévalonate kinase.

D'autres maladies auto-inflammatoires sont plus complexes, mêlant auto-inflammation, auto-immunité voire déficit immunitaire. Avec les progrès de la génétique, la physiopathologie de ces maladies est de mieux en mieux comprise. Ainsi, les patients atteints de polychondrite atrophiante avec syndrome myélodysplasique sont finalement atteints d'un syndrome VEXAS ! Le **Dr François Chasset** détaillera ici ce nouveau syndrome devant être connu par tout dermatologue car les manifestations cutanées concernent près de 90 % d'entre eux.

Enfin, les éruptions urticariennes étant une manifestation fréquente de beaucoup de maladies auto-inflammatoires, le **Pr Angèle Soria**, qui a une grande expérience dans ce domaine, expliquera la conduite à tenir devant une éruption urticarienne atypique.

Je remercie chaleureusement tous les auteurs de ce dossier, avec qui j'ai le plaisir de travailler, d'avoir accepté de partager avec nous leurs connaissances et leur expérience sur ce sujet si passionnant.

Bonne lecture !

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

Le concept de maladie auto-inflammatoire

RÉSUMÉ : Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont liées à des anomalies de l'immunité innée d'origine monogénique ou polygénique. Il s'agit d'un groupe hétérogène caractérisé par des épisodes récurrents d'inflammation systémique pouvant toucher de nombreux organes.

L'avancée de la génétique a facilité l'identification de nouvelles MAI monogéniques germinales et somatiques en plus des 4 historiques connues que sont la fièvre méditerranéenne familiale (FMF), le syndrome de fièvre périodique associé à la cryopyrine (CAPS) ou maladie auto-inflammatoire associée à la protéine NLRP3 (NLRP3-AID), le déficit en mévalonate kinase (MKD) et le syndrome de fièvre périodique associé au récepteur TNFRSF1A (TRAPS).

Leur meilleure compréhension a permis d'identifier les grandes voies physiopathologiques dans les MAI : les inflammasomopathies, les dysfonctions de la voie NF- κ B, les interféronopathies de type 1 et le déficit en ADA2 dont découlent les grands axes de prise en charge thérapeutique.

Un grand nombre de ces MAI ont des manifestations cutanées telles qu'un érythème, une aphtose, une urticaire. Dans certaines MAI (HA20, VEXAS...), l'atteinte cutanée *via* le dermatologue peut être la porte d'entrée vers le diagnostic de MAI.



M. DELPLANQUE, S. GEORGIN-LAVIALLE

Service de Médecine interne,
Hôpital Tenon, PARIS;
Centre de référence des maladies
auto-inflammatoires et des amyloses
inflammatoires (CEREMAIA), PARIS.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) constituent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une dysrégulation de l'immunité innée en l'absence d'infection ou d'auto-immunité [1, 2]. L'activation anormale de cette première phase de la réponse immunitaire non spécifique est responsable d'une réaction inflammatoire inadéquate : soit parce que la réaction est trop forte, soit parce qu'elle n'est pas justifiée ou qu'elle est inadaptée.

Les MAI débutent principalement dans la petite enfance avec des épisodes récurrents de fièvre et un syndrome inflammatoire biologique secondaires à des mutations dans les gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation de la cascade inflammatoire de la réponse immunitaire innée [3] à l'origine de symptômes pouvant toucher tous les organes.

Le concept des MAI n'a cessé d'évoluer depuis leur description par McDermott.

Ces dernières années, la génétique a permis l'identification d'un grand nombre de nouvelles mutations mais de nombreuses MAI demeurent inclassées [4]. On distingue deux grandes catégories de MAI :

- les maladies monogéniques, parmi lesquelles la plus fréquente est la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ;
- les polygéniques (ou inclassées à ce jour) que nous n'aborderons pas dans ce travail comme la maladie de Still de l'adulte.

Les principales voies physiopathologiques impliquées dans les MAI

Les maladies auto-inflammatoires sont, dans la majorité des cas, liées à l'apparition d'une inflammation non provoquée, causée par une production excessive de cytokines pro-inflammatoires ou par un arrêt défectueux des réponses inflam-

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

matoires, en l'absence de lymphocytes T autoréactifs ou spécifiques de l'antigène. Schématiquement, par opposition aux maladies auto-immunes, c'est l'immunité innée et non acquise qui dysfonctionne dans les MAI, impliquant préférentiellement les monocytes, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Les cytokines dérégulées l'IL1, l'IL6, le TNF, l'IFN $\alpha\beta$ mais aussi les IL2, IL12, IL23 et IL18 peuvent être considérées comme des cibles thérapeutiques [5].

Selon la voie physiopathologique touchée, on peut distinguer plusieurs grandes familles de MAI (liste non exhaustive de MAI pour chaque voie) [6].

1. Les inflammasomopathies

Les inflammasomes sont des complexes protéiques qui en réponse à des signaux de danger recruteront la caspase 1 qui par clivage entraînera la sécrétion de IL1 et IL18, des cytokines pro-inflammatoires. Différents inflammasomes peuvent être impliqués : l'inflammasome pyrine dans la FMF, la PAAND (*Pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis*), le MKD (*Mevalonate kinase deficiency*) ou les PAID (*PSTPIP1-associated auto-inflammatory diseases*), l'inflammasome NLRP3 dans le CAPS (*Cryopyrin-associated periodic fever*), NLRC4 ou encore NLRP12. Dans ces maladies, le rôle de l'IL1 est majeur. L'activation de l'inflammasome peut également provenir d'un déséquilibre des antagonistes endogènes, comme c'est le cas dans les mutations rares de l'IL1RN (syndrome DIRA) ou IL36RN (syndrome DITRA) [7].

2. Dérégulation de la voie NF- κ B

Le TNF et la voie NF- κ B sont étroitement liés. Les récepteurs de la famille du TNF sont des activateurs importants de la voie NF- κ B, productrice de TNF. De multiples mécanismes régulent cette voie dont celle de l'ubiquitination. Cette voie est touchée dans le TRAPS (*TNF-1A receptor-related intermittent hereditary fever*), le syndrome de Blau,

les syndromes impliquant le complexe LUBAC (*Linear ubiquitin chain assembly complex*), les déficits en OTULIN (*OTU Deubiquitinase with linear linkage specificity*), les ubiquitinopathies ou l'haploinsuffisance HA20 (HA20).

3. Les interféronopathies de type 1

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies caractérisées par une expression accrue des interférons (IFN) de type 1 pouvant aboutir à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules de l'immunité innée, parmi lesquelles on retrouve le SAVI (*Sting-associated vasculopathy with onset in infancy*), le syndrome d'Aicardi-Goutières, les anomalies du protéasome (PRAAS, *Proteasome associated autoinflammatory syndromes*).

4. Le déficit en ADA2

Un déséquilibre entre macrophages pro- et anti-inflammatoires au profit des pro-inflammatoires provoque une inflammation des parois vasculaires et la libération de cytokines pro-inflammatoires dont le TNF [8].

Parmi les MAI monogéniques, la ou les mutations pathogènes peuvent être (fig. 1):

- germinale ou *de novo*, liée(s) à la transmission d'un allèle muté d'origine maternelle et/ou paternelle ou une mutation germinale *de novo*;
- somatique, post-zygotique, reflet de la coexistence de deux populations cellulaires chez un individu, différant sur un variant de séquence apparu *de novo* au cours de l'embryogénèse ou plus tard dans la vie. Ces mutations ne sont en général pas détectées par l'approche classique de type Sanger qui manque de profondeur de séquençage. En fonction du stade d'apparition des mutations somatiques, elles peuvent être présentes dans des proportions variables selon les tissus.

Les principales MAI avec mutations germinales ou de novo

1. Fièvre méditerranéenne familiale

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la maladie auto-inflammatoire

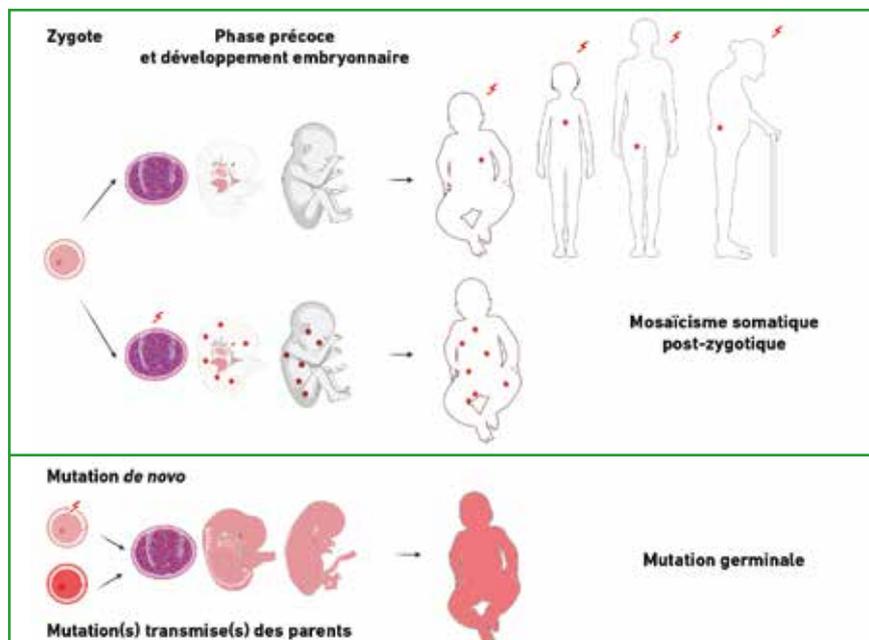


Fig. 1 : Mutations pathogènes germinales et somatiques (créé avec BioRender.com).

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le laboratoire dermatologique **BIODERMA**,
en partenariat avec
**Réalités Thérapeutiques
en Dermato-Vénérologie**,
a le plaisir de vous inviter à la retransmission
EN DIRECT de la webconférence interactive

Mardi
18 octobre 2022
20h45 – 22h00

L'acné en 2022: prescrire un traitement... mais pas que

Modératrice: Pr Brigitte Dréno, Nantes



Revue de la littérature "les articles qu'il faut avoir lus en 2022"

Pr Brigitte Dréno, Nantes



Nouveaux visages de l'acné à partir de 3 cas cliniques commentés

Dr Sandra Ly, Gradignan



Impact psychologique de l'acné sur les adolescents du XXI^e siècle

Dr Olivier Revol, Lyon



Innovation kératolytique et duo hygiène/soin : l'approche Bioderma

Élodie Valin, Lyon



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

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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

BIODERMA

LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

Toutes les clés pour une prise en charge globale
de vos patients acnéiques



Sébium

La gamme de soin complète
pour accompagner les
peaux à tendance acnéique



4 experts décryptent l'acné

Découvrez les thématiques de notre prochain webinar portant sur la prise en charge globale des patients acnéiques.

➤ Consultez la page suivante pour en savoir plus et vous inscrire.

MONOTHÉRAPIE
OU RELAIS
DE TRAITEMENTS

ASSOCIATION
DE TRAITEMENTS
IRRITANTS

[INNOVATION]

Webinaire
Mardi 18 octobre 2022
20h45 – 22h00

L'acné en 2022: prescrire un traitement... mais pas que



Revue de la littérature "les articles qu'il faut avoir lus en 2022"

"Pour introduire notre webinaire, je vous proposerai une revue des articles immanquables de l'année 2022, notamment sur la redistribution des rôles des acteurs de l'acné !

Le rôle clé du C. acnes dans la formation du comédon, de la glande sébacée dans la modulation de l'inflammation et des autres bactéries que C. acnes qui sont aujourd'hui impliquées dans l'acné"

Pr Brigitte Dréno, Nantes



Nouveaux visages de l'acné à partir de 3 cas cliniques commentés

"Lors de ce webinaire consacré à l'acné, j'aborderai 3 situations cliniques d'actualité :

- acné et transition de genre, et en particulier la gestion de l'isotrétinoïne chez un homme/ado trans ;*
- acné chez une femme à la peau pigmentée, pour laquelle nous ne disposons pas de recommandations spécifiques, alors que l'acné et ses séquelles peuvent être sévères ;*
- acné ou hidradénite suppurée faciale, quels critères pour les différencier ?"*

Dr Sandra Ly, Gradignan



Impact psychologique de l'acné sur les adolescents du XXI^e siècle

"Les codes des adolescents du XXI^e siècle compliquent leurs rapports avec leur peau... et avec leur médecin ! Traiter l'acné devient un exercice subtil, dans une société préoccupée par l'urgence et l'apparence.

Entre l'importance des rapports humains (adolescents, parents et soignants) et l'impact de l'acné sur l'adolescent d'aujourd'hui, venez découvrir les leviers utilisables en tant que professionnel de santé"

Dr Olivier Revol, Lyon



Innovation kératolytique et duo hygiène/soin : l'approche Bioderma

"À la suite des interventions de nos experts, nous évoquerons la nouvelle approche Bioderma qui allie efficacité et haute tolérance pour les peaux à tendance acnéique"

Élodie Valin, PhD, Aix-en-Provence

Directrice de la valorisation scientifique Naos



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

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

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI



Fig. 2 : Signes cliniques de MAI. **A :** pseudo-érysipèle de cheville (FMF); **B :** hypoacousie appareillée (CAPS); **C :** hippocratisme digital (CAPS); **D :** livedo racemosa (DADA2); **E :** pustulose (maladies associées à PSTPIP1, DIRA, DITRA) (©Sophie Georjin-Lavialle).

monogénique la plus fréquente. Elle touche principalement les Juifs séfarades et les patients originaires du bassin méditerranéen (Arménie, Turquie et Maghreb), mais aussi plus rarement les populations issues de l'empire Ottoman, les Libanais, les Grecs. Les mutations affectent le gène *MEFV* (*MEditerranean FeVer*) codant pour la pyrine et sont à l'origine d'une activation de l'inflammasome pyrine induisant la libération des cytokines pro-inflammatoires l'IL1 β et l'IL18 [9].

La FMF se caractérise par des crises récurrentes fébriles de durée de 48-72 h débutant dans l'enfance à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques ou d'arthrites pouvant s'associer à un pseudo-érysipèle (**fig. 2A**), une atteinte cutanée spécifique touchant principalement les chevilles ou les pieds et des myalgies d'effort. Le diagnostic peut être étayé par des ensembles de critères de diagnostic et de classification [10, 11].

L'amylose inflammatoire (AA) est la principale complication chronique et la principale cause de mortalité prématurée liée à la maladie des patients avec une FMF.

2. Cryopyrinopathies (CAPS) ou maladies auto-inflammatoires associées à la mutation NLRP3 [12]

Elles peuvent survenir sporadiquement ou être héritées et sont autosomiques dominantes. Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) regroupent plusieurs entités cliniques du même spectre de maladie selon leur gravité :

- l'urticaire familiale au froid (FCAS) et le syndrome de Muckle-Wells (MWS), débutant généralement à la naissance ou plus tard dans l'enfance par des éruptions urticariennes récurrentes, une fièvre, des douleurs abdominales, des arthralgies/arthrites, des myalgies et/ou une surdité prématurée;

- le syndrome CINCA (*Chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome*) avec une triade associant une arthropathie affectant préférentiellement les genoux, une urticaire chronique non prurigineuse (débutant dès la naissance), une atteinte du système nerveux central allant d'une hypoacousie (**fig. 2B**) à une méningite chronique aseptique avec déficit intellectuel. Les patients peuvent présenter des bosses frontales et une déformation de l'enselure nasale.

Avec l'âge certains patients peuvent développer un hippocratisme digital (**fig. 2C**)

3. TRAPS ou syndrome périodique associé au récepteur 1 du facteur de nécrose tumorale

Le TRAPS est autosomique dominant, secondaire à une mutation de la protéine de la superfamille des récepteurs du TNF de type 1A codée par le gène *TNFRSF1A* [13]. Il évolue par crises de 5 jours à 3 semaines associées à des douleurs abdominales pouvant mimer un abdomen chirurgical, une atteinte cutanée caractérisée par des placards érythémateux, œdémateux, chauds, de taille variable et à bords flous (pseudo-cellulite) sur les membres supérieurs et inférieurs. Des myalgies migratoires peuvent précéder les crises. Les douleurs thoraciques, scrotales, les arthrites, l'œdème périorbitaire et la conjonctivite sont plus rares.

4. Déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase (MKD), anciennement connu sous le nom de syndrome d'hyperIgD (HIDS) qui ne doit plus être utilisé, débute précocement dans la vie avec des crises inflammatoires d'une semaine en moyenne toutes les 4 à 8 semaines. La fièvre est marquée, souvent accompagnée de douleurs abdominales, de diarrhées, de vomissements, d'arthralgies et parfois d'arthrites. L'hépatosplénomégalie et les adénopathies douloureuses sont souvent associées. Les manifestations cutanées et muqueuses sont fréquentes et très diverses, allant de macules érythémateuses à des lésions urticariennes ou des aphtes. L'élévation des taux sériques d'IgD n'est pas spécifique du MKD et ne doit plus être recherchée mais un taux urinaire élevé d'acide mévalonique pendant une poussée inflammatoire peut orienter le diagnostic.

Le MKD est récessif et le gène muté entraîne une inflammation *via* la voie de l'IL1 β [14].

5. DADA2

Le DADA2 est une MAI autosomique récessive liée à une perte de fonction de l'ADA2 qui code pour l'adénosine désaminase 2. L'hétérogénéité clinique de cette maladie explique le grand nombre de diagnostics tardifs malgré des débuts dans l'enfance. En effet, le DADA2 peut se manifester par une grande variété de symptômes et plusieurs phénotypes existent : la vasculopathie inflammatoire prédominante mimant une polyarthrite noueuse avec un livedo *racemosa* (fig. 2D) et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques, le phénotype plus hématologique avec au premier plan une splénomégalie, des adénopathies et des cytopénies ou encore un phénotype prédominant sur le déficit immunitaire. En plus du livedo, les adultes peuvent présenter une atteinte cutanée plus variée que les enfants avec des ulcères chroniques et des nodules. Le diagnostic de l'ADA2 repose sur un test génétique, ciblé ou non, guidé par le niveau d'activité de l'ADA2 et la suspicion clinique [8].

6. Haploinsuffisance A20 (HA20)

La protéine A20 est un régulateur négatif de la voie NF- κ B. Des mutations dans le gène *TNFAIP3* codant pour A20 conduisent à une MAI dominante débutant dans l'enfance, comportant de nombreux points communs avec la maladie de Behçet avec une aphtose bipolaire, une inflammation oculaire, des symptômes gastro-intestinaux, des arthromyalgies et des lésions cutanées de type folliculite. De rares cas de vascularites cérébrales ont été rapportés. La présence de fièvre récurrente avec un syndrome inflammatoire biologique en poussée, les manifestations digestives avec douleurs \pm diarrhée sanglante et la transmission dominante permettent d'orienter le diagnostic vers l'HA20 par rapport au Behçet habituellement non fébrile. Des stigmates d'auto-immunité biologique peuvent être présents, notamment thyroïdiens [15].

7. Les maladies associées à PSTPIP1

PSTPIP1 (*Proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1*) est une protéine adaptatrice du cytosquelette dont la mutation peut conduire à divers syndromes autosomiques dominants impliquant une production accrue d'IL1 β par l'inflammasome pyrine.

Le syndrome PAPA (*Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome*) est le plus fréquent et le premier décrit dans ce spectre de maladies. Il se caractérise par des épisodes récurrents de fièvre, d'acné sévère, de *pyoderma gangrenosum* (PG) et d'arthrite stérile dans les articulations périphériques (genoux, chevilles et coudes).

Le PAMI (*PSTPIP1-associated myeloid related proteinemia inflammatory syndrome*) regroupe une inflammation systémique chronique à début précoce, des lésions cutanées, des arthralgies/arthrites, une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et un retard de croissance dans un contexte d'augmentation des concentrations sériques de calprotectine et de zinc. D'autres syndromes complètent ce spectre comme le syndrome PAPASH (*Pyoderma gangrenosum, acne and hidradenitis suppurativa*) [16]. Une pustulose (fig. 2E) est fréquemment décrite dans ces pathologies.

8. Interféronopathies de type I

Les interféronopathies de type I (IFN de type I) sont des MAI avec des signatures interférons positives où l'inflammation est souvent minime ou absente et dans lesquelles la fièvre n'est pas toujours au premier plan. Les symptômes se développent généralement dans la petite enfance et les signes évocateurs d'une atteinte de cette voie sont la présence d'une encéphalopathie, de calcifications intracrâniennes, de lésions cutanées (lipodystrophie, vascularite acrale induite par le froid et lésions de type lupus) et celle d'une auto-immunité [17].

Les principales MAI avec mutations somatiques

Les études génétiques ont facilité l'identification des formes mendéliennes des MAI mais de nombreux patients restent encore sans diagnostic. Des études récentes ont découvert que des mutations somatiques (acquises) peuvent provoquer des MAI d'apparition souvent plus tardive. Certaines pathologies ont également été décrites dans le cadre de mutations germinales mais aussi somatiques comme les cryopyrinopathies, le syndrome de Blau, les maladies avec mutation de *NLRC4* et le TRAPS [18].

1. Syndrome VEXAS (syndrome des vacuoles, de l'enzyme E1, lié à l'X, auto-inflammatoire et somatique)

Nouvelle MAI découverte à la fin 2020, elle est liée à l'acquisition de mutations somatiques du gène *UBA1* codant pour l'enzyme E1 dont le rôle est d'initier l'ubiquitination. Le syndrome VEXAS touche dans la quasi-totalité des cas des hommes de plus de 45 ans avec un syndrome inflammatoire marqué fébrile associé à des anomalies hématologiques, en particulier une anémie macrocytaire et un syndrome myélo-dysplasique, des vacuoles dans les progéniteurs myéloïdes et érythroïdes sur le myélogramme lorsqu'il est effectué. Cliniquement, les patients présentent des lésions cutanées pouvant être compatibles avec une dermatose neutrophilique, une atteinte pulmonaire souvent interstitielle, des symptômes oculaires, des chondrites récidivantes, des thromboses veineuses, des adénopathies et des arthralgies [19]. Cette MAI n'est pas rare et doit être connue des dermatologues.

2. Maladies liées aux mutations de NLRC4

Les familles décrites avec une maladie liée à *NLRC4* présentent des tableaux d'entérocolite inflammatoire grave, d'urticaire au froid, de syndrome d'acti-

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

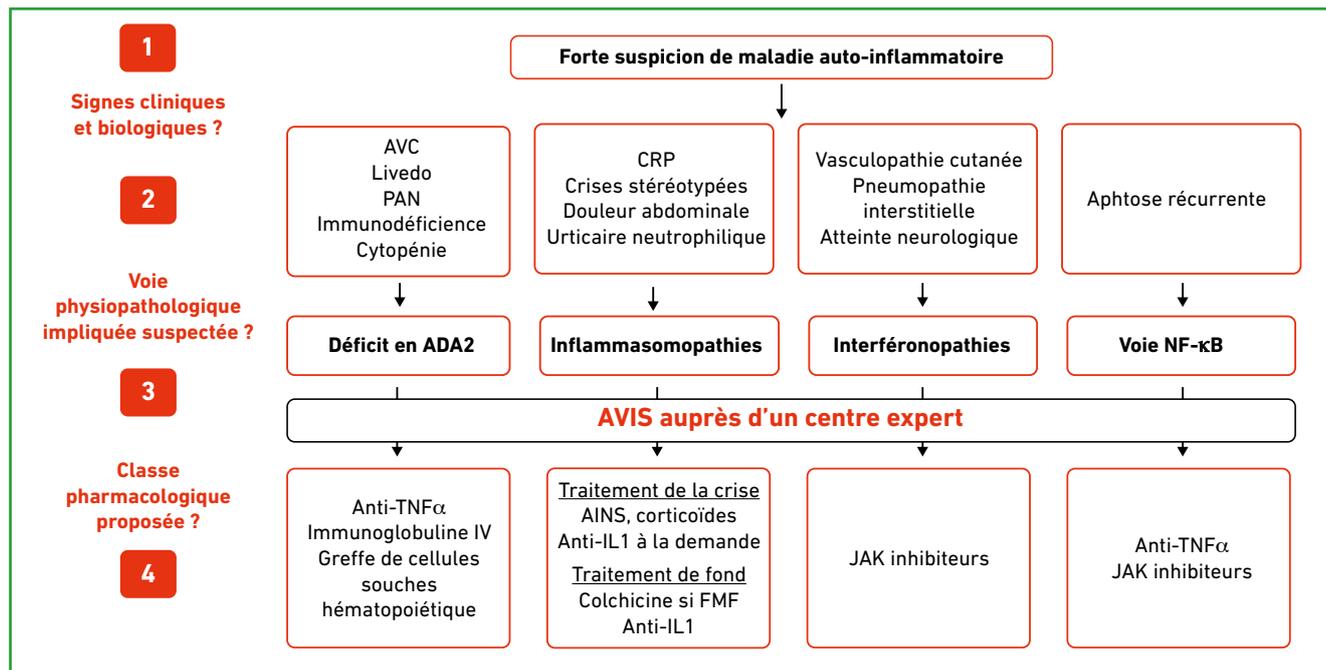


Fig. 3 : Grandes voies physiopathologiques et thérapeutiques (créé avec BioRender.com).

vation macrophagique récurrent mais le spectre clinique est large [20].

Quand et chez qui suspecter une MAI monogénique ?

Une MAI monogénique est généralement suspectée chez un patient présentant une maladie inflammatoire systémique dont les symptômes ne sont pas liés à une infection, ne remplissant pas les critères pour une maladie auto-immune et ne répondant pas aux immunosuppresseurs conventionnels.

La première étape sera de confirmer le caractère inflammatoire de la maladie. En pratique courante, on recherchera la présence de 3 CRP élevées à différentes occasions sur une période d'au moins 6 mois. L'hémogramme sanguin est souvent utile, montrant typiquement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, surtout pendant les crises. Selon les MAI, les présentations sont très polymorphes mais les organes le plus souvent atteints sont la peau, le tube digestif et les articulations.

Enfin, le terrain est également une clé de l'interrogatoire dans les MAI : la plupart de ces maladies ont un début précoce, de la naissance à la première décennie de vie. Seul un nombre limité de patients développe les symptômes à l'âge adulte. L'histoire du patient, de sa famille, ses origines géographiques, une éventuelle consanguinité nous guideront et permettront d'établir un arbre généalogique remontant aux 4 grands-parents du cas index, et nous informeront sur le caractère sporadique de la maladie mais aussi récessif (ADA2 ou MKD) ou dominant (TRAPS, CAPS, HA20) de la transmission [7].

Les principales stratégies thérapeutiques des MAI

Dans le cas des MAI monogéniques, le traitement doit être mené selon une approche "treat to target", c'est-à-dire traiter pour atteindre l'objectif. L'objectif clinique est une rémission durable avec peu ou pas de crises pour les maladies évoluant par crise ou une amélioration significative des symptômes pour les

maladies à évolution plus chronique, avec une disparition du syndrome inflammatoire biologique afin de prévenir l'apparition de l'amylose AA.

Il n'existe pas de traitement codifié pour toutes les MAI monogéniques. Dans la FMF, la colchicine constitue le pilier de la prise en charge et les anti-IL1β sont très efficaces dans les formes résistantes ou en cas de contre-indication. Dans le TRAPS, on privilégiera un traitement symptomatique. Dans les inflammasomopathies comme les CAPS, les TRAPS et le MKD, les anti IL-1β sont efficaces et constituent d'ailleurs le traitement de référence dans le CAPS. Dans le DADA2, on proposera des anti-TNFα, seul traitement ayant fait la preuve de son efficacité dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Dans le VEXAS, le traitement n'est pas encore codifié mais les anti-JAK comme le ruxolitinib et l'azacitidine ont montré une certaine efficacité [7, 19].

En l'absence de diagnostic génétique ou de thérapeutique codifiée, on s'aidera de la présentation pour identifier la voie la

Une
double efficacité
cutanée & articulaire[‡]
Pour une rapidité d'action et un maintien à 5 ans^(1,2)

Cosentyx[®] agit sur l'inflammation
en surface et en profondeur^{(3)‡}

OBJECTIFS CHEZ L'ADULTE⁽³⁻⁵⁾ :



AMÉLIORER la qualité de vie

PRÉSERVER les capacités fonctionnelles

BLANCHIR les lésions cutanées

Cosentyx[®] est indiqué dans :

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

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

Liste 1. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale annuelle et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en rhumatologie, en pédiatrie ou en médecine interne. Cosentyx[®] est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx[®] est indiqué. Médicament d'exception, remboursement sécurité sociale à 65 % et Agréé aux Collectivités selon la procédure des médicaments d'exception dans les indications psoriasis en plaques de l'adulte, rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante et spondylarthrite axiale non radiographique.

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

[‡]Cosentyx[®] agit sur : les lésions cutanées du psoriasis en plaques et ses localisations spécifiques (atteinte unguéale, atteinte du cuir chevelu, atteinte palmo-plantaire) ; les atteintes articulaires liées au rhumatisme psoriasique actif (incluant les dactylites et les enthésites) et la progression des atteintes structurales associées au rhumatisme psoriasique ; la qualité de vie liée à la santé.⁽³⁾ [‡]Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 5 Octobre 2016. ^{**} Avis de la Commission de la Transparence du produit Cosentyx[®] du 22 Juin 2016. [#] Avis de la Commission de la Transparence de la Transparence du produit Cosentyx[®] SA du 22 Juin 2016. [§]HAS. Avis de la Commission de la Transparence du Produit Cosentyx[®] SpAax-nr du 16 septembre 2020. **1.** Blauvelt A, et al. Secukinumab is superior to Ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year : Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):60-69. e9. **2.** Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507-14. **3.** Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx[®]. **4.** Amatore F, et al. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology (Groupe de Recherche sur le Psoriasis de la Société Française de Dermatologie). French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(3):464-83. **5.** Wendling D, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondylarthrititis. *Joint Bone Spine.* 2018;85(3):275-84.

Pour une information complète, se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx[®] qui est disponible sur la base de données publique du médicament à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.



Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

plus probablement atteinte et proposer une prise en charge (**fig. 3**). De manière générale, le traitement de ces maladies très rares doit être discuté dans le cadre d'une réunion de consultation multidisciplinaire avec des experts.

Conclusion

Depuis la découverte du gène *MEFV* dans la FMF il y a 20 ans, de grands progrès ont été réalisés et ont permis de mieux démembrer ces maladies ainsi que les grandes voies physiopathologiques impliquées. Les lésions cutanéo-muqueuses sont très fréquentes, ce qui en fait un mode d'entrée possible dans la maladie, notamment en cas d'urticaire, de livedo ou de dermatose neutrophilique. Le dermatologue a donc un rôle clé dans l'identification précoce des MAI.

Les diagnostics sont encore peu aisés du fait de la diversité phénotypique de ces maladies, de la possibilité d'une présentation tardive dans les formes somatiques mais l'avenir avec l'identification de nouvelles MAI et les progrès permanents de la génétique permettront de mieux caractériser encore le spectre de ces MAI qui ne cesse de s'élargir.

BIBLIOGRAPHIE

- BEN-CHETRIT E, GATTORNO M, GUL A *et al.* Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:1558-1565.
- 10th Congress of International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases (ISSAID). *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019;17(Suppl 1):18.
- GRATEAU G, HENTGEN V, STOJANOVIC KS *et al.* How should we approach classification of autoinflammatory diseases? *Nat Rev Rheumatol*, 2013;9:624-629.
- SAVIC S, CASELEY EA, McDERMOTT MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol*, 2020;16:222-237.
- KRAINER J, SIEBENHANDL S, WEINHÄUSEL A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun*, 2020;109:102421.
- GEORGIN-LAVIALLE S, RODRIGUES F, HENTGEN V *et al.* Panorama des maladies auto-inflammatoires. *Rev Médecine Interne*, 2018;39:214-232.
- GEORGIN-LAVIALLE S, FAYAND A, RODRIGUES F *et al.* Autoinflammatory diseases: State of the art. *Presse Medicale Paris Fr*, 2019;48(1 Pt 2):e25-48.
- FAYAND A, SARRABAY G, BELOT A *et al.* [Multiple facets of ADA2 deficiency: Vasculitis, auto-inflammatory disease and immunodeficiency: A literature review of 135 cases from literature]. *Rev Med Interne*, 2018;39:297-306.
- PARK YH, WOOD G, KASTNER DL *et al.* Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol*, 2016;17:914-921.
- LIVNEH A, LANGEVITZ P, ZEMER D *et al.* Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 1997;40:1879-1885.
- GATTORNO M, HOFER M, FEDERICI S *et al.* Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*, 2019;78:1025-1032.
- QUARTIER P, RODRIGUES F, GEORGIN-LAVIALLE S. [Cryopyrin-associated periodic syndromes]. *Rev Med Interne*, 2018;39:287-296.
- GEORGIN-LAVIALLE S, KONE-PAUT I, DELALEU J *et al.* [Tumor necrosis receptor associated periodic syndrome (TRAPS): State of the art]. *Rev Med Interne*, 2018;39:256-264.
- GALEOTTI C, GEORGIN-LAVIALLE S, SARRABAY G *et al.* [Mevalonate kinase deficiency in 2016]. *Rev Med Interne*, 2018;39:265-270.
- AESCHLIMANN FA, BATU ED, CANNA SW *et al.* A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF- κ B-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:728-735.
- BOURSIER G, PIRAM M, RITTORE C *et al.* Phenotypic Associations of PSTPIP1 Sequence Variants in PSTPIP1-Associated Autoinflammatory Diseases. *J Invest Dermatol*, 2021;141:1141-1147.
- CROW YJ, STETSON DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat Rev Immunol*, 2021;1-13.
- POULTER JA, SAVIC S. Genetics of somatic auto-inflammatory disorders. *Semin Hematol*, 2021;58:212-217.
- GEORGIN-LAVIALLE S, TERRIER B, GUEDON AF *et al.* Further characterization of clinical and laboratory features occurring in VEXAS syndrome in a large-scale analysis of multicenter case-series of 116 French patients. *Br J Dermatol*, 2022;186:564-574.
- WANG J, YE Q, ZHENG W *et al.* Low-ratio somatic NLRP4 mutation causes late-onset autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis*, 2022;annrheumdis-2021-221708.

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

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

Manifestations cutanées des 4 MAI monogéniques historiques

RÉSUMÉ : Les manifestations cutanées font partie des signes les plus fréquents lors des maladies auto-inflammatoires monogéniques. Les 4 historiques (fièvre méditerranéenne familiale, TRAPS, CAPS et déficit en mévalonate kinase) ont des signes cutanés bien particuliers. Le dermatologue a ici tout son rôle et peut être d'une grande aide pour ses collègues internistes ou pédiatres.

Le pseudo-érysipèle de cheville est le seul signe cutané pathognomonique de la FMF. Une éruption pseudo-urticarienne, fixe, non prurigineuse, déclenchée par le froid est présente dans 90 % des cas de CAPS. Les aphtes s'observent dans ces 4 maladies, essentiellement dans le MKD (50 % des cas). Le TRAPS, exceptionnel, se manifeste par des placards inflammatoires douloureux migrateurs des membres accompagnant les myalgies.



J.-B. MONFORT
Service de Dermatologie,
Allergologie et Médecine vasculaire,
Hôpital Tenon, PARIS.

Les maladies auto-inflammatoires (MAI) constituent un spectre de nombreuses maladies où l'immunité innée joue un rôle prépondérant : MAI d'origine monogénique, polygénique ou inconnue (ex. : maladie de Still). Les 4 MAI monogéniques historiques sont la fièvre méditerranéenne familiale, les cryopyrinopathies (CAPS), le TRAPS et le déficit en mévalonate kinase. Elles doivent être évoquées devant une fièvre inexplicable avec syndrome inflammatoire biologique évoluant par crises. Les signes cutanés sont souvent au premier plan [1]. La grande majorité des études disponibles dans la littérature n'étant pas faites par des dermatologues, la description sémiologique est malheureusement souvent assez succincte.

Fièvre méditerranéenne familiale

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) est la MAI monogénique la plus fréquente dans le monde (environ 100 000 cas, essentiellement dans le

bassin méditerranéen). Elle est due à une mutation du gène *MEFV* codant pour l'inflammasome pyrine. Elle se transmet sur un mode autosomique récessif. Les crises, débutant dans l'enfance, sont courtes (2 à 4 jours) et se manifestent essentiellement par de la fièvre, des douleurs abdominales pouvant parfois mimer un tableau pseudo-chirurgical, des douleurs articulaires et des douleurs pleurales [2]. Le traitement repose sur la colchicine au long cours.

Les manifestations cutanées sont présentes dans 12 à 47 % des cas.

Le seul signe cutané spécifique de la FMF est une dermohypodermite aiguë, improprement appelée **pseudo-érysipèle de cheville**, présent dans 7 à 46 % des cas [1-3]. Il peut se manifester lors d'une poussée de la maladie (fièvre, etc.) ou en dehors. Il s'observe essentiellement chez l'adolescent entre 13 et 14 ans. Il se présente comme un placard inflammatoire douloureux, typiquement au niveau de la cheville et du tiers inférieur de la jambe, mimant un érysipèle,

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI



Fig. 1 : Pseudo-érysipèle de cheville lors d'une FMF (coll. Pr Geogin-Lavialle).



Fig. 3 : Périartérite noueuse chez un jeune adulte atteint de FMF.



Fig. 2 : Aphte buccal (coll. Pr Geogin-Lavialle).

souvent déclenché par une station prolongée debout (**fig. 1**). Plus rarement, l'atteinte peut être bilatérale. L'évolution est spontanément favorable en quelques jours. L'examen histologique, non nécessaire pour retenir le diagnostic, met en évidence un infiltrat neutrophilique et lymphocytaire dermique aspécifique.

L'aphtose, uni- (**fig. 2**) ou bipolaire, est présente dans 10 à 20 % des cas selon les séries [4]. Elle n'a aucune particularité sémiologique. Elle peut persister même avec la colchicine, qui est le traitement de fond de toute FMF.

Les vascularites sont également plus fréquentes (8 à 12 % des cas), notamment le purpura rhumatoïde et la **périartérite noueuse** (PAN) [5]. La PAN a une présentation clinique particulière chez ces patients. Dans notre expérience, il s'agit souvent de jeunes hommes avec une FMF devenant mal contrôlée malgré la colchicine. Ils présentent des nodules inflammatoires sous-cutanés prédominant sur

les membres, sans livedo ni ulcérations cutanées dans la majorité des cas (**fig. 3**). Une biopsie profonde au bistouri permet de poser le diagnostic. Les hématomes périrénaux sont fréquents (40 %). Le traitement repose sur celui de la FMF, à savoir un anti-IL1 (anakinra) en plus de la colchicine.

D'autres manifestations cutanées sont rapportées mais il est difficile de savoir si leur prévalence est réellement plus fréquente dans la FMF que dans la population générale [6] : érythème palmoplantaire (jusqu'à 9 % dans une étude), psoriasis (1-9 %), hidradénite suppurée.

■ CAPS

Le CAPS (*cryopyrin-associated periodic syndrome*) est dû à une mutation du gène codant pour l'inflammasome NLRP3, entraînant une sécrétion excessive d'IL1. La transmission est autosomique dominante mais il existe des mutations *de novo* par mosaïcisme. On distingue 3 phénotypes cliniques, de gravité croissante (et également de risque d'amylose AA) : l'urticaire familiale au froid, le syndrome de Muckle-Wells et le syndrome CINCA/NOMID (Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire). Les patients présentent une fièvre, souvent en fin de journée, des arthromyalgies, céphalées, **conjonctivites** [7]. Une surdité neurosensorielle est possible, sauf dans les formes légères.

Dans le CINCA, forme la plus sévère, il existe des manifestations neurologiques (méningites aseptiques, troubles de l'apprentissage, œdème papillaire). Les crises peuvent durer quelques jours mais, dans les formes sévères, une inflammation chronique persiste. Le traitement repose sur les anti-IL1 en première intention dans les formes sévères. La colchicine ne fonctionne pas dans le CAPS.

Les manifestations cutanées sont présentes chez plus de 95 % des patients et, dans la grande majorité des cas, dès les premiers signes de la maladie [7].

Une **éruption pseudo-urticarienne** (**fig. 4**) est très fréquente (90 %), quelques minutes après la naissance [8]. Elle est constituée de maculopapules œdémateuses, à peine en relief. Il n'y a pas de caractère migrateur. Le prurit est généralement discret, voire absent. Les patients rapportent une sensation de brûlure désagréable. L'éruption peut être déclenchée par le froid mais il ne s'agit pas d'une urticaire au froid, le test au glaçon est négatif. La biopsie peut s'avérer utile en mettant en évidence un infiltrat neutrophilique dermique. En pratique,



Fig. 4 : Éruption pseudo-urticarienne lors d'un CAPS (coll. Pr Geogin-Lavialle).

 **AKLIEF**[®]
(trifarotene) 0,005%, Crème

LA PRÉCISION LÀ OÙ ÇA COMPTE



©2022 Galderma - Tous les droits sont réservés - 22/01/63631908/PM/001 - AKL026F

AKLIEF est indiqué dans le 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

- Puissant agoniste RAR- γ avec spécificité élevée ⁽¹⁾ à ce récepteur de l'acide rétinoïque le plus présent au niveau de la peau ⁽²⁾
- Double action : anti-inflammatoire et anti-rétentionnelle ⁽¹⁾



Le succès demande de la précision

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

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

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

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Aklief 0,005% • 2. Fisher GJ, et al. J Biol Chem 1994 ; 269 (32) : 20629-35
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

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

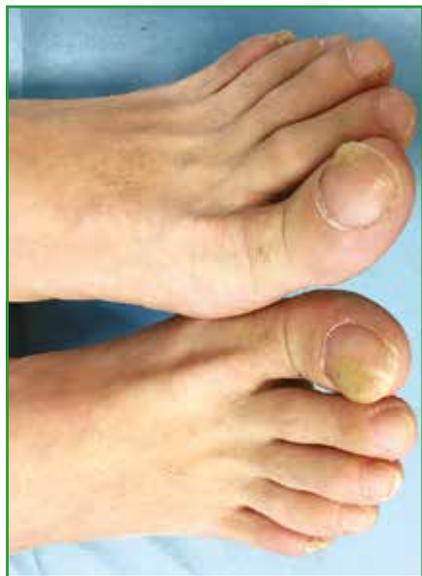


Fig. 5: Hippocratisme digital des orteils lors d'un CAPS.

la discordance entre l'absence d'infiltration des lésions cutanées et l'intensité de l'infiltrat neutrophilique est souvent surprenante.

La fréquence des **aphtes** est difficile à apprécier. Dans une série de 136 patients atteints de CAPS, la prévalence des aphtes n'était pas précisée [7]. Une étude de 8 cas de CAPS ne rapportait aucune aphtose [8]. Dans notre expérience, elle est de 21 % [9].

Un **hippocratisme digital** est souvent présent dans notre expérience et assez caractéristique du CAPS, au niveau des doigts mais également des orteils (fig. 5).

Dans le CINCA, forme la plus grave, il existe des **hypertrophies osseuses** en regard des articulations (genoux notamment), une **dysmorphie faciale** très caractéristique ("bosses" frontales) [7].

TRAPS

C'est une maladie extrêmement rare, de transmission autosomique dominante (mutation du gène codant pour le récepteur 1 au TNF), appelée autrefois "fièvre

hibernienne" du fait de l'origine irlandaise de la première famille décrite dans les années 1980 [10]. Le début est plus tardif que la FMF, vers l'âge de 10 ans. Les crises sont longues, durant plusieurs semaines, avec un facteur déclenchant retrouvé dans 25 % des cas (chirurgie, stress...). Les manifestations cliniques sont des douleurs abdominales, des arthralgies, des arthromyalgies [11] donc non spécifiques. La colchicine ne fonctionne pas dans le TRAPS.

Du fait de l'extrême rareté de cette maladie, il est difficile d'avoir la prévalence exacte des signes cliniques. Par ailleurs, la littérature est essentiellement écrite par des médecins non dermatologues, si bien que la description sémiologique n'est pas toujours satisfaisante (confusion entre exanthème et éruption pseudo-urticarienne, etc.).

Les signes cutanés sont divers. Le classique **œdème périorbitaire**, décrit comme "typique" dans beaucoup de livres (car présent dans 62 % des cas dans la première famille décrite), est en fait peu fréquent. Il était présent dans 44 % des cas dans une étude rétrospective sur 25 patients [12]. Dans notre expérience, il est présent dans 9 % des cas [9]. Il peut être ou non accompagné d'une **conjonctivite**.

Un **placard inflammatoire bien délimité** de la racine des membres supérieurs, à évolution migratrice, centrifuge, est classiquement décrit dans cette maladie [13]. Il est souvent localisé en regard des myalgies, où il peut y avoir une réelle fasciite. L'histologie cutanée, non spécifique, met en évidence un infiltrat dermique périvasculaire lymphocytaire et neutrophilique.

Une **aphtose buccale** est présente dans 9 à 17 % des cas [14]. Des vascularites leucocytoclasiques sont décrites, jusqu'à 17 % des cas (série de 6 patients) [8]. D'autres manifestations cutanées, plus rares, de fréquence difficile à préciser, ont été décrites : plaques

serpigineuses, éruption pseudo-urticarienne, panniculites.

Déficit en mévalonate kinase

Anciennement dénommé de façon impropre "syndrome hyper-IgD", le déficit en mévalonate kinase (MKD) est une maladie de transmission autosomique récessive affectant une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol et des isoprénoïdes [15]. Bien qu'il s'agisse d'un problème d'ordre biochimique, l'accumulation de certains métabolites due au déficit enzymatique va activer l'inflammasome pyrine et donc la sécrétion d'IL1. C'est la seule MAI où un diagnostic biochimique est possible (augmentation de l'acide mévalonique dans les urines lors des poussées). Le déficit peut être partiel ou complet. Le dosage des IgD n'a pas d'intérêt car il n'est ni sensible ni spécifique. Le traitement repose sur les anti-IL1 en première intention. La colchicine ne fonctionne pas dans cette maladie.

La maladie évolue par crises débutant dans l'enfance, avant l'âge de 1 an généralement. Les poussées durent environ 6 à 10 jours, avec parfois un facteur déclenchant (vaccin, chirurgie...). L'enfant présente de la fièvre avec des douleurs abdominales, des adénopathies (notamment cervicales), une hépatosplénomégalie, des troubles neurologiques (retard psychomoteur, ataxie cérébelleuse) [15].

Les manifestations cutanées sont présentes chez 70 % des patients [16]. Un **exanthème maculopapuleux** est présent chez 39 à 68,9 % des patients. Cet exanthème n'a pas de particularités sémiologiques [15]. Une **aphtose buccale** est présente chez la moitié des patients [9]. Les aphtes peuvent être concomitants à une poussée ou non. Les aphtes génitaux sont beaucoup plus rares (6 %).

D'autres manifestations cutanées associées ont été décrites : purpura, érythème noueux, *erythema elevatum diutinum*, syndrome de Sweet.

BIBLIOGRAPHIE

1. FIGUERAS-NART I, MASCARÓ JM, SOLANICH X *et al.* Dermatologic and Dermatopathologic Features of Monogenic Autoinflammatory Diseases. *Front Immunol*, 2019;10:2448.
2. TUNCA M, AKAR S, ONEN F *et al.* Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* (Baltimore), 2005;84:1-11.
3. KONÉ PAUT I, DUBUC M, SPORTOUCH J *et al.* Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneous mucocutaneous features. *Rheumatology* (Oxford), 2000;39:1275-1279.
4. MAJEED HA, QUABAZARD Z, HIJAZI Z *et al.* The cutaneous manifestations in children with familial Mediterranean fever (recurrent hereditary polyserositis). A six-year study. *QJMed*, 1990;75:607-616.
5. JAIN A, MISRA DP, SHARMA A *et al.* Vasculitis and vasculitis-like manifestations in monogenic autoinflammatory syndromes. *Rheumatol Int*, 2018; 38:13-24.
6. MOREIRA A, TORRES B, PERUZZO J *et al.* Skin symptoms as diagnostic clue for autoinflammatory diseases. *An Bras Dermatol*, 2017;92:72-80.
7. LEVY R, GÉRARD L, KUEMMERLE-DESCHNER J *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:2043-2049.
8. HERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ J, RUÍZ-ORTIZ E, TOMÉ A *et al.* Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmun Rev*, 2016; 15:9-15.
9. MONFORT JB, DESHAYES S, DUSSE P *et al.* Cutaneous manifestations of monogenic auto-inflammatory diseases: an international cohort study from the JIR cohort. *J Am Acad Dermatol*, 2022 Aug 12:S0190-9622(22)02527-0.
10. WILLIAMSON LM, HULL D, MEHTA R *et al.* Familial Hibernian fever. *Q J Med*, 1982;51:469-480.
11. MCDERMOTT EM, SMILLIE DM, POWELL RJ. Clinical spectrum of familial Hibernian fever: a 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clin Proc*, 1997;72:806-817.
12. TORO JR, AKSENTIJEVICH I, HULL K *et al.* Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol*, 2000;136:1487-1494.
13. LACHMANN HJ, PAPA R, GERHOLD K *et al.* The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:2160-2167.
14. YAO Q, ENGLUND KA, HAYDEN SP *et al.* Tumor necrosis factor receptor associated periodic fever syndrome with photographic evidence of various skin disease and unusual phenotypes: case report and literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 2012;41:611-617.
15. TER HAAR NM, JEYARATNAM J, LACHMANN HJ *et al.* The Phenotype and Genotype of Mevalonate Kinase Deficiency: A Series of 114 Cases From the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:2795-2805.
16. VAN DER HILST JCH, BODAR EJ, BARRON KS *et al.* Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*, 2008;87:301-310.

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



DEJEUNER-DÉBAT

JEUDI 20 OCTOBRE 2022 – 12 H 45 – 13 H 45

Salle Plateau (2^e étage)

Pelade et dermatite atopique : partage d'expériences au service du patient

avec la participation
des Drs Florence Tétart (Rouen), Claire Poreaux (Nancy) et Florence Hacard (Lyon)

Avec le soutien de 

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

Le syndrome VEXAS : une nouvelle maladie auto-inflammatoire de l'adulte que le dermatologue doit connaître

RÉSUMÉ : En décembre 2020 a été décrit un nouveau syndrome auto-inflammatoire survenant chez des hommes âgés, avec des signes systémiques inflammatoires, des atteintes dermatologiques, en particulier des syndromes de Sweet, des polychondrites chroniques atrophiantes et des anomalies hématologiques incluant des anémies macrocytaires et des syndromes myélodysplasiques. Des vacuoles lipidiques ont été observées dans les précurseurs myéloïdes au myélogramme.

Ce syndrome est dû à une somatique du gène *UBA1*, localisé sur le chromosome X. L'anagramme VEXAS (pour *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*) a donc été proposé.

Nous présentons ici les principales caractéristiques de cette nouvelle pathologie en insistant sur les atteintes dermatologiques, qui sont au premier plan et doivent être connues des dermatologues. Ces derniers jouent en effet un rôle clé dans le diagnostic.



F. CHASSET

Service de Dermatologie et Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Syndromes myélodysplasiques et manifestations dysimmunitaires et auto-inflammatoires

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies hématologiques clonales de la moelle osseuse caractérisées par une hématopoïèse inefficace et des dysplasies d'une ou plusieurs lignées cellulaires se traduisant par des cytopénies. Il existe un risque de progression vers la leucémie aiguë myéloblastique. Il a été observé depuis longtemps que les patients avec un SMD ont un risque augmenté de développer des maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires (MAI). En effet, on observe une MAI chez jusqu'à 30 % des patients avec SMD contre environ 3-4 % pour la population générale [1] et 5-7 % pour les patients avec une hémopathie lymphoïde [2].

Parmi les MAI associées aux SMD dans une étude comptant 123 patients avec SMD et MAI [3], les manifestations suivantes ont été observées :

- des vascularites (environ 30 %), en particulier des périartérites noueuses (PAN) systémiques non associées au virus de l'hépatite B mais aussi des vascularites leucocytoclasiques ou des maladies Behçet-like ;
- des connectivites (25-30 %), en majorité des polychondrites atrophiantes (PCA) et/ou des lupus systémiques ;
- des dermatoses neutrophiliques (10-15 %), en particulier des syndromes de Sweet ou des *pyoderma gangrenosum*.

Concernant l'association d'une MAI avec un SMD, plusieurs articles font état d'un pronostic défavorable même si le sujet fait encore débat. En particulier, dans une étude récente menée sur 61 patients japonais avec un diagnostic

Skyrizi[®]
(risankizumab)

LIBÉREZ VOS PATIENTS

*Seulement 4 injections par an
en phase d'entretien**



SKYRIZI[®] 150 mg
solution injectable en
stylo prérempli auto-injecteur
ou seringue préremplie

**PSORIASIS EN PLAQUES
modéré à sévère chez l'adulte**

**RHUMATISME PSORIASIQUE
actif chez l'adulte**

**Traitement du psoriasis en plaques
modéré à sévère chez l'adulte qui
nécessite un traitement systémique.¹**

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65% selon la procédure des médicaments d'exception conformément aux indications mentionnées dans la Fiche d'Information Thérapeutique. Agréé aux collectivités.

**Seul ou en association avec
le méthotrexate (MTX),
traitement du rhumatisme
psoriasique actif chez l'adulte
ayant présenté une réponse
inadéquate ou une intolérance
à un ou plusieurs traitements
de fond antirhumatismaux
(DMARD).¹**

Indication non remboursable et non agréée aux collectivités à ce jour (demande d'admission à l'étude).

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

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.

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

*Soit 150 mg aux semaines 0 et 4, suivi d'une dose d'entretien (150 mg) toutes les 12 semaines en phase d'entretien.

1. Résumé des caractéristiques du produit SKYRIZI[®].
2. Avis de la Commission de la Transparence SKYRIZI[®] du 06/11/2019, 02/06/2021, 07/07/2021 et du 04/2022 - HAS.
3. Journal officiel de la République française. Arrêté modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

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



abbvie

I Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

de SMD entre 2008 et 2015, la présence d'une MAI observée chez 12 cas (20 %) était associée à une majoration du risque de décès (*hazard ratio* 4,75 en analyse multivariable) [4].

Plusieurs remarques importantes doivent être faites ici avant de pouvoir introduire le syndrome VEXAS :

>>> Tout d'abord, en ce qui concerne la PCA, plusieurs études anciennes avaient noté une prévalence de SMD qui variait de 5 à 28 % en fonction des séries, avec une prévalence plus élevée de lésions cutanées chez les patients PCA avec SMD associé. Notamment, une étude en analyse non supervisée d'un cluster de 142 patients avait mis en évidence un sous-groupe (cluster) de malades représentant 9 % de l'échantillon, associant des hommes présentant un SMD associé et une mortalité élevée [5]. Ce phénotype correspond vraisemblablement au syndrome VEXAS que nous allons décrire par la suite

>>> En ce qui concerne les dermatoses neutrophiliques, il était observé depuis longtemps que le syndrome de Sweet était associé à la présence d'hémopathies myéloïdes (jusqu'à 20 % des cas). Le syndrome de Sweet histiocytoïde est une variante du syndrome de Sweet neutrophilique caractérisé par un infiltrat myéloïde immature marquant la myéloperoxydase ; il est associé à une présence plus importante de SMD [6, 7]. Des analyses par hybridation fluorescente *in situ* (FISH) avaient déjà suggéré un lien clonal entre l'infiltrat myéloïde des syndromes de Sweet [8] et certains auteurs suggéraient déjà depuis 2015 que les syndromes de Sweet histiocytoïdes (au moins en partie) pouvaient être des *myelodysplasia cutis* (localisation cutanée de SMD) [9]. Plus récemment, en utilisant des techniques de *next generation sequencing* (NGS), le lien clonal entre syndrome de Sweet et hémopathie myéloïde a été démontré [10]. De façon importante, en 2006, Vignon-Pennamen *et al.* avaient décrit l'association de syn-

dromes de Sweet "lymphocytaires" chez 9 hommes, avec des infiltrats myéloïdes atypiques qui évoluaient secondairement vers des Sweet classiques. La présence de SMD était observée secondairement chez tous les patients et une PCA chez 4/9 [11]. Ces patients correspondent au moins en partie à la description du syndrome VEXAS.

Description initiale du syndrome VEXAS

La découverte du syndrome VEXAS est probablement liée en grande partie à l'amélioration des techniques de séquençage du génome. En effet, en décembre 2020, l'équipe de Beck *et al.* [12] rapportait la présence d'une mutation du gène *UBA1* chez 25 hommes présentant une MAI et des manifestations hématologiques. La découverte de cette mutation a été réalisée à partir du séquençage du génome ou des exomes de 1 477 patients présentant des manifestations inflammatoires telles qu'une fièvre récurrente ou une inflammation systémique, et de 1 083 patients atteints de manifestations atypiques et non classées appartenant à une cohorte de patients en errance diagnostique.

Dans cet article, les auteurs ont identifié chez 25 hommes des mutations somatiques du gène *UBA1*, un gène nécessaire à l'ubiquitination (rôle nécessaire à la dégradation protéique) localisé sur le chromosome X. Ces mutations étaient post-zygotiques, touchant les populations myéloïdes avec des fréquences de variants alléliques mutés > 70 % chez les malades. Trois mutations ont été identifiées, toutes touchant la partie p.Met41 résultant en une perte d'activité cytoplasmique de la protéine. En microscopie électronique, les cellules myéloïdes avaient des vacuoles (gouttes lipidiques), signes de mort cellulaires. Cliniquement, les patients (tous des hommes) avaient un âge médian de 64 ans (extrêmes : 45-80), une fièvre récurrente dans 92 % des cas, une

atteinte cutanée dans 88 % des cas (en particulier des syndromes de Sweet et des vascularites), des infiltrats pulmonaires dans 72 % des cas, des chondrites nasales et auriculaires dans 64 % des cas et des thromboses veineuses dans 44 % des cas. Les auteurs ont donc nommé ce syndrome VEXAS (pour *Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic*).

Sur le plan hématologique, il existait une anémie macrocytaire dans 96 % des cas et des vacuoles sur le myélogramme dans 100 % des cas (18 testés). Il existait un syndrome inflammatoire constant avec une CRP médiane à 78 (extrêmes : 18-128).

De façon importante, 15 patients (60 %) remplissaient les critères de classification de la PCA, 32 % ceux d'un syndrome de Sweet et 24 % ceux d'un SMD.

Au cours du suivi, 40 % des patients sont décédés de complications infectieuses ou des complications des cytopénies. Cependant, aucun des cas n'a évolué vers une myélodysplasie avec excès de blaste ou une leucémie aiguë myéloïde secondaire. En utilisant un modèle animal de Zebra Fish, les auteurs ont confirmé que la perte d'activité de la protéine *UBA1* isoforme dans le cytoplasme était responsable d'une inflammation systémique importante, confirmant le caractère pathogène de la mutation.

Description du phénotype du VEXAS : les séries de cas avec focus sur l'étude du French VEXAS Study Group

1. Phénotypes du syndrome VEXAS

Deux séries de cas de 9 patients issus de la Mayo Clinic [13] et une étude menée sur 12 patients hollandais [14] ont confirmé les données de l'étude princeps. Les patients étaient tous des hommes avec des signes systémiques et des anomalies hématologiques, en parti-

Peeling spécial pores dilatés

Aellas SRT

Résultats visibles dès la 1^{ère} séance

Coup
d'éclat

Pores
resserrés

Teint
uniforme

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN

NS NOVELSKIN
IN INNOVATION WE TRUST

WWW.NOVELSKIN.FR



Inscrivez-vous sur www.pro.novelskin.fr



ACCÈS
PROFESSIONNELS
DE SANTÉ



Novelskin_PAO_REALITE_Aellas_SRT_09/2022

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

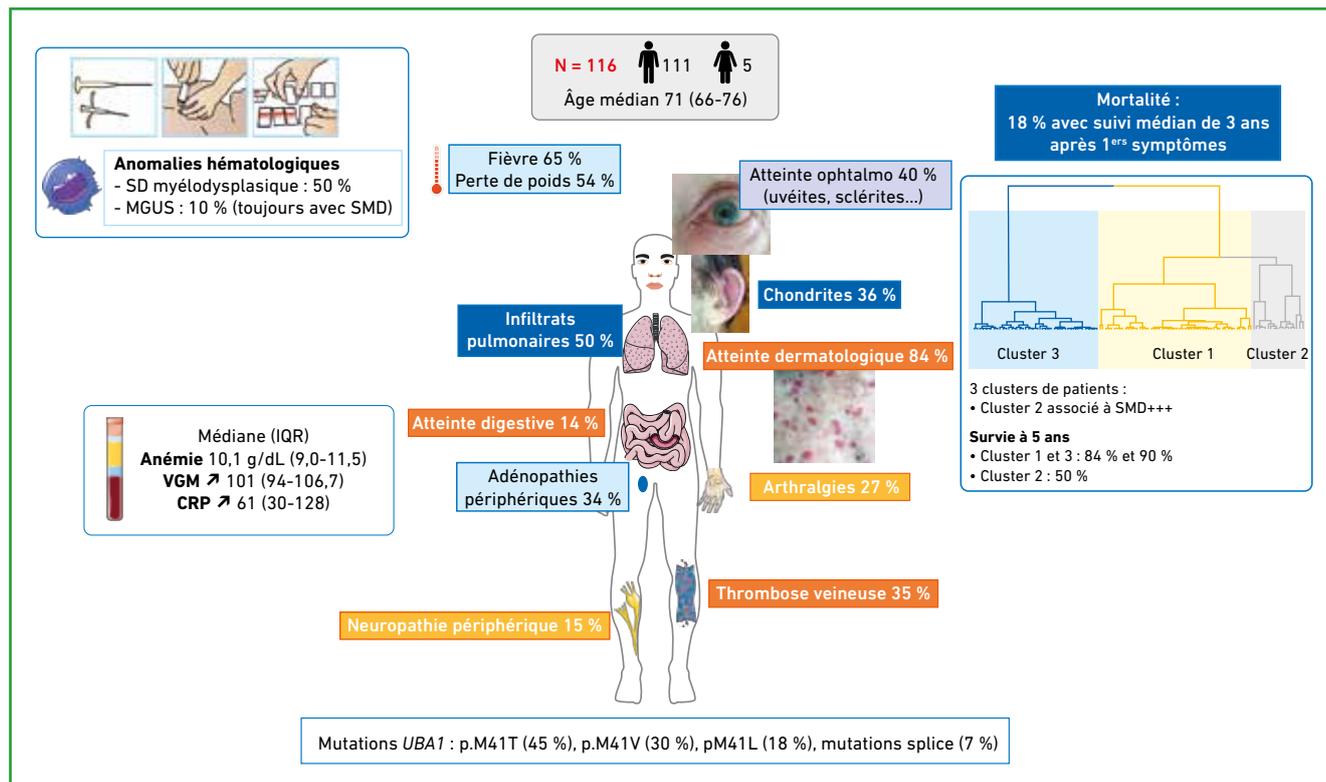


Fig. 1 : Principales données de l'étude du French VEXAS Study Group. MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée ; SMD : syndrome myélodysplasique.

culier des anémies macrocytaires et des vacuoles des précurseurs myéloïdes sur le myélogramme. De façon notable, comme dans l'étude princeps, si une anémie macrocytaire était quasiment toujours observée les patients remplissaient seulement dans 20 à 30 % des cas la définition de MDS par rapport aux critères internationaux. Parmi les nouvelles descriptions, des atteintes cardiaques, une atteinte rénale interstitielle et des perforations digestives ont été rapportées dans ces études [14].

Récemment, une étude portant sur 116 patients du French VEXAS Study Group a été publiée [15]. Les principales données de cet article sont rapportées dans la **figure 1**. Dans cette étude, on notait 111 hommes pour 5 femmes (*sex ratio* H/F = 22,2) et toutes les femmes atteintes avaient une monosomie X. La plupart des patients présentaient des signes généraux comme la fièvre (65 %) ou une altération de l'état géné-

ral avec perte de poids (54 %) associée quasi systématiquement à un syndrome inflammatoire biologique caractérisé par une élévation de la protéine C réactive (médiane 61 [IQR 30-128]).

Cliniquement, par ordre de fréquence, les manifestations observées étaient les suivantes :

- des lésions cutanées (84 %);
- une atteinte pulmonaire (50 %) caractérisée par des infiltrats pulmonaires labiles et des épanchements pleuraux;
- des symptômes oculaires (40 %), en particulier sclérite, épisclérite et uvéite;
- des chondrites (36 %);
- des épisodes de thrombose veineuse (35 %);
- des adénopathies ganglionnaires (34 %);
- des arthralgies (28 %);
- une atteinte du système nerveux périphérique (15 %);
- des troubles digestifs (15 %) incluant des diarrhées, des sténoses et des perforations digestives.

Sur le plan biologique, tous les patients présentaient également une anémie macrocytaire et une élévation de la protéine C réactive. Une hémopathie était diagnostiquée chez 50 % des patients, considérée comme un SMD chez tous les patients. Les SMD les plus fréquents étaient des anémies sidéroblastiques et des dysplasies multilignées. 12 patients (10 %) présentaient également une gammopathie monoclonale de signification indéterminée associée dans tous les cas au SMD.

Les mutations les plus fréquentes incluaient la mutation *p.Met41Thr* (c.122T > C) chez 45 %, *p.Met41Val* (c.121A > G) chez 30 %, *p.Met41Leu* (c.121A > C) chez 18 % et une mutation par site d'épissage chez 7 % des patients. Des mutations additionnelles somatiques, en particulier *DNMT3A* et *TET2*, ont été retrouvées dans environ 15 % des cas. La mutation *p.Met41Leu* semblait associée à un meilleur pronostic.

tic avec 100 % de survie à 5 ans après le premier symptôme.

2. Prévalence du VEXAS chez les patients avec polychondrite atrophiante chronique

Une première étude japonaise a montré que la présence d’une mutation *UBA1* chez des patients masculins âgés était de 8/11 (73 %), suggérant qu’il existe probablement d’autres types de mutations responsables de syndrome VEXAS-like au sein des patients avec PCA [16]. De façon plus intéressante, au sein d’une cohorte américaine de 98 PCA tous phénotypes confondus, une mutation *UBA1* a été observée chez 13 patients (13 %). Les patients VEXAS-PCA présentaient des chondrites uniquement nasales ou auriculaires, jamais costales ni trachéales. En utilisant des méthodes statistiques de *machine learning* avec arbre de décision, les auteurs ont défini un algorithme utilisant le sexe masculin, le VGM > 100 et la thrombopénie < 200 000 permettant de classer les malades VEXAS-PCA avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 96 % (fig. 2). Cet algorithme devra bien sûr être validé dans une cohorte indépendante.

3. Prévalence du VEXAS chez les patients suivis pour une vascularite

Une étude italienne a évalué la prévalence du VEXAS au sein d’une cohorte de 147 patients avec une vascularite systémique, principalement vascularite des gros vaisseaux (n = 55), vascularite associée aux ANCA (n = 36), maladie de Behçet (n = 30). Au sein de ces 147 patients, 7 patients (5 %) présentaient des caractéristiques évocatrices de VEXAS (fièvre ou lésions dermatologiques récidivantes, infiltrats pulmonaires, chondrites ou atteintes hématologiques). Parmi ces 7 patients, une mutation *UBA1* a été mise en évidence chez 3 patients avec du matériel génétique disponible dont un avec une vascularite à ANCA MPO+.

4. Prévalence du VEXAS chez les patients avec manifestations auto-inflammatoires ou auto-immunes et SMD

Une cohorte de 85 patients avec un SMD ou une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) associés à la présence de MAI a permis d’évaluer la prévalence d’une mutation *UBA1* dans cette popu-

lation. Les auteurs ont recherché une mutation *UBA1* chez 33 hommes avec du matériel génétique disponible. La présence d’une mutation a été observée chez 4 patients (12 %). De façon intéressante, tous les patients VEXAS avaient un SMD sans excès de blaste et aucun des 6 patients avec une LMMC n’avait de VEXAS. Les patients présentaient un SMD avec une PCA dans 2 cas, un syndrome de Sweet dans 2 cas (1 avec association Sweet + PCA) et un tableau d’artérite à cellules géantes atypiques.

5. Intérêt diagnostique des vacuoles dans les polynucléaires neutrophiles au myélogramme

Certains auteurs ont critiqué la présence du V pour Vacuoles dans l’acronyme VEXAS [17]. En effet, la présence de vacuoles dans les précurseurs hématopoïétiques aux myélogrammes peut s’observer dans plusieurs pathologies comme les sepsis, les aplasies médullaires congénitales, les hémopathies myéloïdes, le déficit en zinc... [17, 18].

Une étude s’est intéressée à la sensibilité et à la spécificité de la présence de

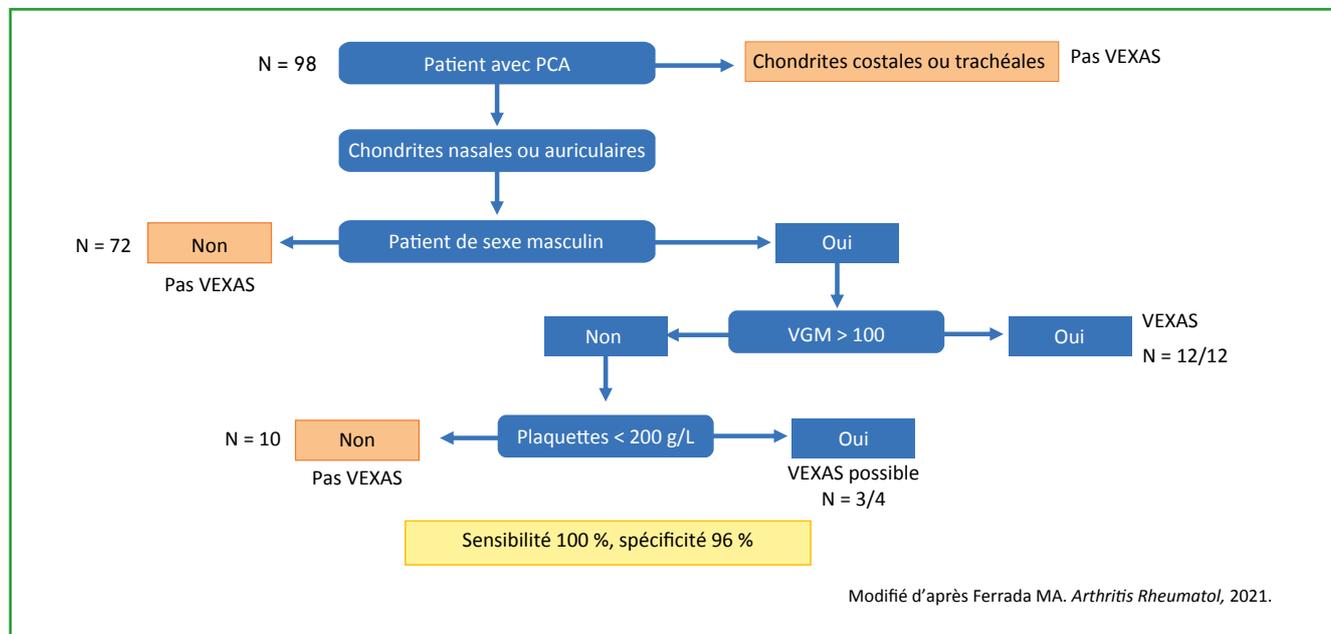


Fig. 2: Algorithme diagnostique VEXAS chez les patients avec PCA. PCA: polychondrite atrophiante.

I Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

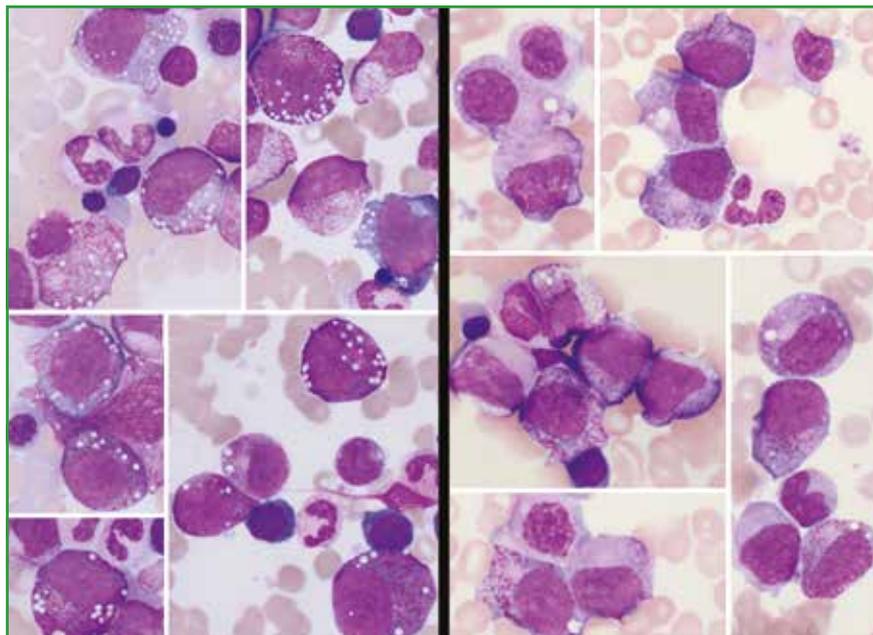


Fig. 3 : Vacuoles dans le syndrome VEXAS.

vacuoles lipidiques au myélogramme des précurseurs des polynucléaires neutrophiles (PNN) [19]. Dans cette étude, parmi les 9 patients présentant un phénotype compatible avec un VEXAS et ayant eu un myélogramme, 6 avaient une mutation *UBA1*, les autres ont donc été classés VEXAS-like. Un groupe contrôle de 18 patients avec SMD de différents phénotypes (excès de blastes, monolignées, multilignées) a été constitué. Dans cette étude, la présence de précurseurs des PNN avec au moins une vacuole était observée dans les 3 groupes. Cependant, les vacuoles étaient beaucoup plus fréquentes dans le VEXAS (fig. 3) et la présence d'au moins 10 % des précurseurs des PNN avec au moins une vacuole était associée au diagnostic de VEXAS avec une sensibilité et une spécificité de 100 %.

6. Atteinte dermatologique du syndrome VEXAS

>>> Dans la publication princeps, 22 patients (88 %) présentaient une atteinte dermatologique. Parmi eux, 8 (32 %) remplissaient les critères diagnostiques de syndrome de Sweet,

7 étaient considérés comme des vascularites leucocytoclasiques et 3 présentaient des vascularites des moyens vaisseaux de type périartérite noueuse (PAN). Des réactions inflammatoires après injections d'anakinra (récepteur de l'anti-IL1) étaient notées chez 13 patients [12].

>>> Dans la série hollandaise, sur 12 patients 10 présentaient une atteinte cutanée caractérisée par des nodules dans 6 cas et des plaques ou papules dans 4 cas [14]. Une biopsie cutanée était réalisée dans 5 cas avec présence de vascularite leucocytoclasique dans 2 cas, de vascularite éosinophilique dans 1 cas et d'infiltrats neutrophiliques ou lymphocytaires dans 2 cas [14].

>>> Dans la série de la Mayo Clinic [13], un diagnostic de vascularite était évoqué cliniquement chez 4 patients dont l'un ayant présenté des lésions de nécrose digitale. Cependant, une confirmation histologique n'a été réalisée que chez un seul patient.

>>> Dans la série du French VEXAS Study Group, sur les 116 patients VEXAS l'atteinte dermatologique était

la plus fréquente des manifestations cliniques, observée chez 97 (84 %) des patients. Les atteintes dermatologiques étaient considérées comme des dermatoses neutrophiliques (40 %) (fig. 4A) avec une confirmation histologique dans environ 50 % des cas, une vascularite cutanée (fig. 4B) dans 26 % des cas avec une confirmation histologique dans environ 50 % des cas. Par ailleurs, des lésions papuleuses (fig. 4C) parfois urticariennes, des lésions d'hypodermite et un livedo (fig. 4D) ont également été rapportés [15]. De même, des réactions inflammatoires au point d'injection de l'anakinra ont été observées chez 9 patients (fig. 4E). De façon plus anecdotique, nous avons observé des lésions pustuleuses dont l'histologie retrouvait un infiltrat riche en PNN immatures avec des cellules de taille moyenne évocatrices de localisation cutanée de syndrome myélodysplasique (fig. 4F) [20]. Enfin, notre équipe a rapporté un cas d'embolies de cholestérol spontanés cutanés et médullaires avec un livedo et des lésions purpuriques infiltrées [21]

Histologiquement, on retrouve le plus souvent un infiltrat prédominant dans le derme superficiel, périvasculaire et interstitiel, "en nappe interstitielle", comme on peut le retrouver dans le syndrome de Sweet histiocytoïde (fig. 5A). À plus fort grossissement, on retrouve un infiltrat de cellules de taille moyenne, d'allure histiocytaire, avec un noyau convoluté, irrégulier, parfois mêlé à de la leucocytoclasie (fig. 5B).

>>> La série de Zakine *et al.* a considérablement amélioré la compréhension de la physiopathologie de l'atteinte cutanée du VEXAS [22]. En effet, dans cet article, sur 8 patients décrivant l'atteinte dermatologique, un aspect compatible avec un syndrome de Sweet était observé chez tous les patients et un livedo ramifié chez 3 d'entre eux. Toutes les lésions biopsiées présentaient une histologie compatible avec un Sweet histiocytoïde, associant des PNN matures avec des cellules myéloïdes immatures marquant la

Oedien®

DIÉNOGEST/ÉTHINYLESTRADIOL 2 MG/0,03 MG, COMPRIMÉ PELLICULÉ

œstrogène ⊕ dienogest

Plus de 30 années
d'expertise dans le
TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

Plus de 3 années
d'expertise en
CONTRACEPTION ORALE**



Baileul
LABORATOIRES



7
jours
de placebo

21
jours
de comprimés
actifs

- Contraception orale.
- Traitement de l'acné modérée après échec de traitements topiques ou d'un traitement antibiotique oral adaptés chez les femmes optant pour un contraceptif oral.

La décision de prescrire Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque thromboembolique veineux (TEV), ainsi que du risque TEV associé à Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques « Contre-indications » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).¹

En l'absence de besoin contraceptif, il n'est pas recommandé de prescrire un oestroprogestatif dans l'objectif de traiter l'acné.

L'œstroprogestatif à visée contraceptive recommandé chez une femme présentant de l'acné est :

- en 1^{ère} intention : lévonorgestrel (2^{ème} génération)

- en 2^{ème} intention : norgestimate (assimilé 2^{ème} génération), AMM contraception chez la femme présentant une acné. Si l'acné persiste malgré un traitement dermatologique bien conduit, les autres options contraceptives seront envisagées en concertation avec la patiente et un gynécologue.²

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Ce sur risque est jusqu'à 1,6 fois plus élevé pour les CHC contenant du diénogest comme dans Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, par rapport à ceux de 2^{ème} génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.ansm.sante.fr. Liste I. Non remboursé S.S.

Oedien® fait l'objet de mesures additionnelles de réduction du risque.

Pour une information complète, consultez le RCP d'Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé disponible sur la base de données publique du médicament (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>).

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé. (2) Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné "Traitement de l'acné par voie locale et générale" de la Société Française de Dermatologie (labellisées par la HAS) 10 Juin 2015.

*Commercialisation de l'Erythromycine Baileul en 1991. ** Commercialisation de Oedien® en 2018.

AP 2022-01-01 22/01/64091062/PM/001

VOTRE VIE, NOTRE ESSENTIEL : LE BIEN-ÊTRE DES FEMMES

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI



Fig. 4 : Atteintes dermatologiques dans le syndrome VEXAS.

myéloperoxydase (MPO) et des cellules lymphoïdes. L'infiltrat était fréquemment périvasculaire, avec une atteinte de la paroi vasculaire des vaisseaux du derme dans 2 cas, sans réelle vasculrite. Un aspect de périartérite noueuse cutanée était également décrit dans 1 cas. L'originalité de ce travail est qu'il a permis de montrer par la méthode Sanger la

présence d'une mutation *UBA1* dans les lésions cutanées chez tous les patients, prouvant ainsi l'origine clonale médullaire de l'infiltrat des lésions cutanées [22].

7. Un mot du traitement

Le traitement du VEXAS n'est pas encore codifié à ce jour. Dans la série française

de 116 patients [15], la plupart des patients ont reçu une corticothérapie générale, avec une corticodépendance observée chez environ 50 % d'entre eux (la dose de corticodépendance se situant aux alentours de 20 mg/j). Des traitements immunosuppresseurs classiques ont été prescrits dans environ 20 % des cas, en particulier le méthotrexate.

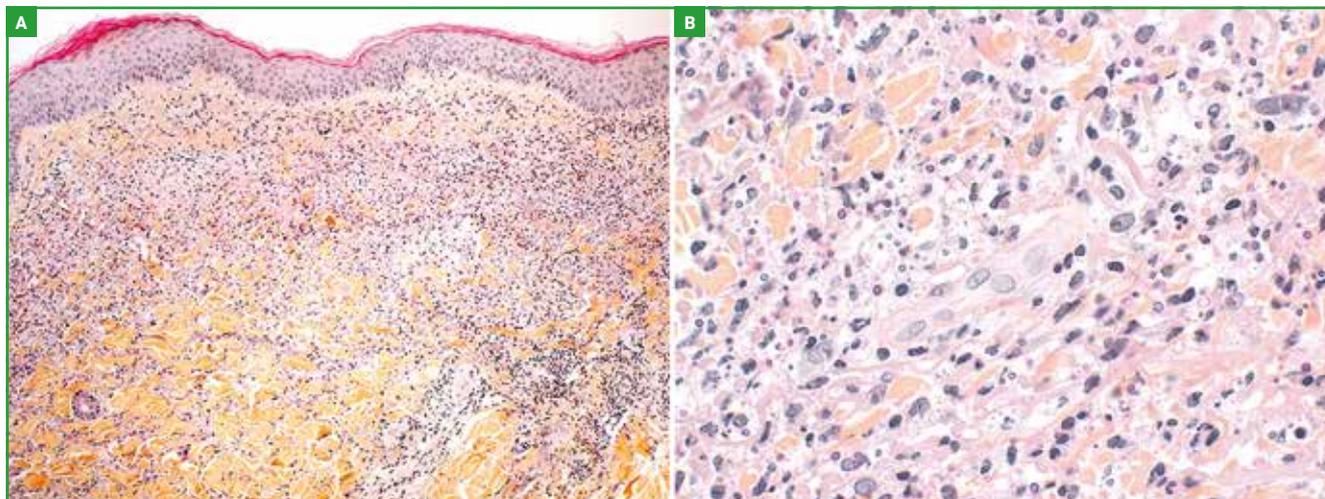


Fig. 5 : Biopsie cutanée de lésions cutanées de syndrome VEXAS. Infiltrat neutrophilique du derme avec leucocytoclasie et présence de cellules myéloïdes immatures.

Une biothérapie a été prescrite chez 1/3 des patients environ, majoritairement du tocilizumab (19 %), suivi de l'anakinra (16 %, avec une fréquence importante de réactions inflammatoires au point d'injection), des anti-TNF α (6 %) et du rituximab (2 %), sans qu'il soit réellement possible de conclure sur la supériorité d'une biothérapie par rapport à une autre.

Les anti-JAK, en particulier le ruxolitinib et l'azacitidine dans les formes associées à des syndromes myélodysplasiques [15], ont montré des résultats encourageants et sont en cours d'évaluation. L'allogreffe pourrait avoir un intérêt chez certains malades, elle est également en train d'être évaluée dans cette indication.

BIBLIOGRAPHIE

- BERTHIER S, MAGY N, GIL H *et al.* [Myelodysplasias and systemic diseases. A non-fortuitous association]. *Rev Med Interne*, 2001;22:428-432.
- GRIGNANO E, MEKINIAN A, JACHET V *et al.* [Autoimmune and inflammatory disorders associated with lymphoid hematological malignancies]. *Rev Med Interne*, 2017;38:374-382.
- GRIGNANO E, JACHET V, FENAUX P *et al.* Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 2018;97:2015-2023.
- ARINOBU Y, KASHIWADO Y, MIYAWAKI K *et al.* Autoimmune manifestations associated with myelodysplastic syndrome predict a poor prognosis. *Medicine* (Baltimore), 2021;100:e25406.
- DION J, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, SÈNE D *et al.* Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients. *Arthritis Rheumatol*, 2016;68:2992-3001.
- ALEGRIA-LANDA V, RODRIGUEZ-PINILLA SM, SANTOS-BRIZ A *et al.* Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Features of Histiocytoid Sweet Syndrome. *JAMA Dermatol*, 2017;153:651-659.
- GHOULI L, ORTONNE N, INGEN-HOUSZ-ORO S *et al.* Histiocytoid Sweet Syndrome Is More Frequently Associated With Myelodysplastic Syndromes Than the Classical Neutrophilic Variant: A Comparative Series of 62 Patients. *Medicine* (Baltimore), 2016;95:e3033.
- SUJOBERT P, CUCCUINI W, VIGNON-PENNAMEND *et al.* Evidence of differentiation in myeloid malignancies associated neutrophilic dermatosis: a fluorescent *in situ* hybridization study of 14 patients. *J Invest Dermatol*, 2013;133:1111-1114.
- OSIO A, BATTISTELLA M, FEUGEAS JP *et al.* Myelodysplasia Cutis Versus Leukemia Cutis. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2321-2324.
- PASSET M, LEPELLETIER C, VIGNON-PENNAMEND MD *et al.* Next-Generation Sequencing in Myeloid Neoplasm-Associated Sweet's Syndrome Demonstrates Clonal Relation between Malignant Cells and Skin-Infiltrating Neutrophils. *J Invest Dermatol*, 2020;140:1873-1876.e5.
- VIGNON-PENNAMEND MD, JUILLARD C, RYBOJAD M *et al.* Chronic recurrent lymphocytic Sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia: a report of 9 cases. *Arch Dermatol*, 2006;142:1170-1176.
- BECK DB, FERRADA MA, SIKORA KA *et al.* Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N ENGL J MED*, 2020;383:2628-2638.
- KOSTER MJ, KOURELIS T, REICHARD KK *et al.* Clinical Heterogeneity of the VEXAS Syndrome: A Case Series. *Mayo Clin Proc*, 2021;96:2653-2659.
- VAN DER MADE CI, POTJEWIJD J, HOOGSTINS A *et al.* Adult-onset autoinflammation caused by somatic mutations in UBA1: A Dutch case series of patients with VEXAS. *J Allergy Clin Immunol*, 2022;149:432-439.e4.
- GEORGIN-LAVIALLE S, TERRIER B, GUEDON AF *et al.* Further characterization of clinical and laboratory features occurring in VEXAS syndrome in a large-scale analysis of multicenter case-series of 116 French patients. *Br J Dermatol*, 2022;186:564-574.
- TSUCHIDA N, KUNISHITA Y, UCHIYAMA Y *et al.* Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. *Ann Rheum Dis*, 2021;80:1057-1061.
- ZHAO LP, SCHELL B, SÉBERT M *et al.* Prevalence of UBA1 mutations in MDS/CMML patients with systemic inflammatory and auto-immune disease. *Leukemia*, 2021;35:2731-2733.
- GURNARI C, PAGLIUCA S, DURKIN L *et al.* Vacuolization of hematopoietic precursors: an enigma with multiple etiologies. *Blood*, 2021;137:3685-3689.
- LACOMBE V, PREVOST M, BOUVIER A *et al.* Vacuoles in neutrophil precursors in VEXAS syndrome: diagnostic performances and threshold. *Br J Haematol*, 2021;195:286-289.
- MARTIN DE FRÉMONT G, HIRSCH P, GIMENEZ DE MESTRAL S *et al.* Myeloid Clonal Infiltrate Identified With Next-Generation Sequencing in Skin Lesions Associated With Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: A Case Series. *Front Immunol*, 2021;12:715053.
- OGANESYAN A, JACHET V, CHASSET F *et al.* VEXAS syndrome: still expanding the clinical phenotype. *Rheumatology* (Oxford), 2021;60:e321-e323.
- ZAKINE E, SCHELL B, BATTISTELLA M *et al.* UBA1 Variations in Neutrophilic Dermatoses Skin Lesions of Patients With VEXAS Syndrome. *JAMA Dermatol*, 2021;157:1349-1354.

L'auteur remercie les Dr Moguelet et Rodrigues pour leur aide sur les lectures des biopsies cutanées de VEXAS, le Dr Lacombe pour la figure sur les vacuoles des PNN au myélogramme des patients VEXAS et l'ensemble des membres du French VEXAS Study Group, en particulier les Pr Mekinian, Terrier et GeorGIN-Lavialle.

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

I Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

Quand penser à une MAI devant une éruption urticarienne ?

RÉSUMÉ : Les éruptions urticariennes récurrentes sont fréquentes chez les patients. Il peut être parfois difficile, devant des éruptions urticariennes récidivantes, d'éliminer avec certitude une simple urticaire chronique ou aiguë intermittente.

En pratique, des atypies cliniques comme l'absence de prurit, des lésions pigmentées post-inflammatoires ou l'association à d'autres signes systémiques non évocateurs d'urticaire chronique ou d'urticaire aiguë récidivante ou intermittente doivent alerter le dermatologue et faire évoquer le diagnostic de maladie auto-inflammatoire.

En effet, le caractère fixe de l'éruption, le caractère maculeux plus que papuleux, l'aspect monomorphe des lésions ou encore l'absence de prurit, la présence de lésions pigmentées post-inflammatoires ou l'association à d'autres signes systémiques dans un contexte de fièvre et/ou syndrome inflammatoire récurrent ne sont pas classiques au cours de l'urticaire chronique ou aiguë intermittente classique.



A. SORIA¹, S. GEORGIN-LAVIALLE²

¹Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

²Service de Médecine interne, Hôpital Tenon, PARIS ;

Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et des amyloses d'origine inflammatoire (CEREMAIA), PARIS.

Les éruptions urticariennes chroniques sont fréquentes. Il peut être parfois difficile devant des éruptions urticariennes récurrentes d'éliminer avec certitude une simple urticaire chronique. En effet, le diagnostic d'urticaire chronique spontanée (UCS) reste le plus fréquent mais d'autres diagnostics doivent être évoqués, parmi lesquels les éruptions polymorphes de la grossesse, les syndromes hyperéosinophiliques, les vascularites urticariennes, le lupus érythémateux systémique et en particulier les maladies auto-inflammatoires (MAI).

Principaux diagnostics différentiels de l'UCS à évoquer devant des éruptions urticariennes récurrentes

Certains signes associés à ces éruptions urticariennes doivent faire évoquer des diagnostics différentiels et en particulier des maladies auto-inflammatoires.

Il faut se souvenir que l'urticaire aiguë récurrente ou chronique spontanée correspond à la survenue de lésions érythémato-papuleuses fugaces et prurigineuses plus ou moins associées à des œdèmes sous-cutanés ou muqueux : on parle alors d'angioœdèmes ou d'urticaire profonde. Le caractère fugace est en effet à souligner dans l'urticaire banale : les lésions d'urticaire peuvent évoluer pendant plusieurs jours ou semaines mais chaque lésion d'urticaire superficielle va durer entre quelques minutes et 24 heures au maximum sur le même site (**fig. 1**). Concernant les angioœdèmes (ou urticaire profonde), cette forme d'urticaire est d'évolution plus longue : il faut parfois 48 à 72 heures pour que les lésions disparaissent totalement (**fig. 2**). De plus, dans cette forme-là, le prurit n'est pas souvent rencontré et il s'agit plus fréquemment de lésions avec sensation de tension parfois douloureuse.

Le caractère fixe des lésions, une pigmentation post-inflammatoire, l'aspect mono-

Amgen vous informe de la retransmission
EN DIRECT du symposium-table ronde
organisé dans le cadre des **17^{es} JIRD**

Vendredi 21 octobre 2022
de 12h45 à 14h00

Connectez-vous à la réalité du patient souffrant de psoriasis modéré à sévère !

Programme

- **12h45 – 13h05:** Regards croisés sur le fardeau de la maladie psoriasique
Dr Hugues Barthélémy (Auxerre)
- **13h05 – 13h25:** Actualités dans la prise en charge des patients atteints de
psoriasis modéré à sévère en vraie vie
Dr Bruno Halioua (Paris)
- **13h25 – 13h45:** Le patient acteur de sa maladie: le coaching virtuel et son impact
Dr Philippe Beaulieu (Pontoise)
- **13h45 – 14h00:** Questions & Réponses



Ce symposium sera accessible sur le site:
<https://amgen.realites-dermatologiques.com>

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI



Fig. 1 : Urticaire superficielle ou plaques d'urticaire.



Fig. 3 : Aspect de purpura infiltré faisant suite à des lésions papuleuses urticariennes fixes avec un aspect histologique de vascularite urticarienne.



Fig. 2 : Urticaire profonde ou angioedème de la lèvre inférieure.

morphe des lésions, la présence de lésions uniquement maculeuses et l'absence de prurit doivent faire réaliser une biopsie cutanée et des explorations complémentaires afin d'éliminer d'autres diagnostics.

En cas d'éruption urticarienne comportant des atypies cliniques, la vascularite urticarienne (fig. 3), la dermatose urticarienne neutrophilique ou encore l'urticaire neutrophilique sont à évoquer [1-4].

maladies ou des syndromes systémiques, en particulier les maladies auto-inflammatoires associées à des lésions de type urticarien ou urticaire-like plus qu'à une urticaire typique. Des conjonctivites et/ou uvéites, une surdité, une méningite aseptique chronique, une aphtose buccale et des douleurs abdominales ou un hippocratisme digital sont assez souvent retrouvés dans les cryopyrinopathies. Le **tableau I** résume les principaux diagnostics différentiels devant être évoqués devant des lésions urticaire-like associées à des signes inflammatoires et systémiques.

De même, un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP élevée à plusieurs reprises (pouvant se normaliser ou non) entre les poussées d'urticaire doit faire rechercher une maladie auto-inflammatoire.

Et enfin, la résistance à plusieurs lignes de traitements bien conduits – antihistaminiques anti-H1 à posologies augmentées (4 fois la posologie AMM), omalizumab, habituellement efficace dans l'UCS – doit aussi faire rechercher un diagnostic différentiel.

Maladies immunologiques/ auto-immunes	Maladies auto-inflammatoires	Maladies hématologiques
<ul style="list-style-type: none"> ● Vascularite urticarienne ● Dermatose urticarienne neutrophilique ● Lupus érythémateux systémique ● Syndrome de Sjögren ● Dermatomyosite ● Granulomatose avec polyangéite, avec ou sans éosinophiles... 	<p>Maladies auto-inflammatoires monogéniques</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fièvre familiale méditerranéenne (FMF) ● Maladies auto-inflammatoires associées à NLRP3/CAPS (<i>Cryopyrin-associated periodic syndromes</i>) ● Fièvres héréditaires intermittentes liées au récepteur du TNF-1A (TRAPS)... <p>Maladies auto-inflammatoires non monogéniques ou inclassées</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Syndrome de Schnitzler ● Arthrite systémique idiopathique juvénile et maladie de Still de l'adulte... 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lymphome non hodgkinien ● Cryoglobulinémie ● Syndromes hyperéosinophiliques...

Tableau I : Maladies systémiques devant être évoquées devant des lésions urticaire-like associées à des signes inflammatoires et systémiques. Adapté de [1].

Ce qui complexifie la situation, c'est qu'en cas d'urticaire chronique des manifestations systémiques peuvent être associées. En effet, dans une étude française du Groupe Urticaire (GUS) de la Société française de dermatologie portant sur 219 patients vus consécutivement dans des services hospitaliers, 16,4 % des patients rapportaient la présence de signes systémiques associés aux poussées d'urticaire avec respectivement 34 % d'asthénie, 31 % d'arthralgies et 28 % de douleurs abdominales [5]. D'autres manifestations systémiques étaient moins fréquemment rapportées : des céphalées, des myalgies, des douleurs rétrosternales et de la fièvre. Chez certains patients, les diagnostics de vasculite urticarienne ou de MAI avaient été éliminés [5].

Par ailleurs, une publication internationale bicentrique portant sur 1 253 patients atteints d'UCS a rapporté

que la présence de CRP élevée au cours de l'UCS n'était pas exceptionnelle et que la prévalence d'une élévation de la CRP ≥ 5 mg/L au cours de l'UCS était de 1/3 des patients [6]. Cette étude a aussi montré qu'une CRP élevée au cours de l'UCS était significativement corrélée à l'activité de l'urticaire et à une moins bonne réponse thérapeutique aux anti-histaminiques anti-H1, même à posologies augmentées [6].

Les manifestations extracutanées souvent associées aux maladies auto-inflammatoires et qui doivent être systématiquement recherchées en cas de suspicion de maladies auto-inflammatoires sont :

- des inflammations du segment antérieur de l'œil, des uvéites ;
- des sérites (en particulier péritonite avec douleurs abdominales, pleurésie avec douleur thoracique et péricardite avec douleur thoracique gauche) ;

- des aphtes (buccaux et/ou bipolaires) ;
- des lésions pustuleuses ;
- des ulcérations, notamment digestives ;
- des inflammations méningées aseptiques avec céphalées ;
- des douleurs abdominales \pm diarrhées ;
- des arthralgies, des arthrites et des myalgies ;
- des atteintes du système nerveux central avec en particulier une surdité neurologique ;
- une polyadénopathie \pm hépatosplénomégalie ;
- de la fièvre avec frissons ;
- un hippocratisme digital ;
- la découverte d'une amylose AA (via une insuffisance rénale \pm syndrome néphrotique).

Ce n'est pas une de ces manifestations isolées qui doit faire évoquer le diagnostic de maladie auto-inflammatoire en cas de lésions urticariennes récurrentes mais une combinaison de symptômes

	Urticaire chronique ou récurrente banale	Lésions d'urticaire "urticaire-like" au cours des maladies auto-inflammatoires
Plaques	<ul style="list-style-type: none"> ● Papules érythémateuses œdémateuses ● Fugaces (< 24 h) ● Distribution asymétrique ● Pas de lésion cicatricielle résiduelle 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lésions infiltrées ● Fixes (> 24 h souvent plusieurs jours) ● Distribution symétrique ● Cicatrices pigmentées, lésions ecchymotiques
Autres lésions dermatologiques	Non	<ul style="list-style-type: none"> ● Lésions parfois très monomorphes ou association à d'autres lésions : croûtes, vésicules, purpura...
Angioœdèmes	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui fréquemment (33 à 67 %) [19] 	<ul style="list-style-type: none"> ● Rares
Prurit	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui toujours 	<ul style="list-style-type: none"> ● Rare, plus souvent sensation de brûlures
Aspect histologique cutané	<ul style="list-style-type: none"> ● Œdème dermique, infiltrat inflammatoire périvasculaire d'éosinophiles, de neutrophiles et de lymphocytes 	<ul style="list-style-type: none"> ● Infiltrat dense périvasculaire et interstitiel riche en neutrophiles ou sans spécificité
Manifestations systémiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Non classiquement rapportées (16,4 %) [5] 	<ul style="list-style-type: none"> ● Fréquentes (fièvre, douleurs abdominales, arthralgies, perte de poids...)
Âge de début des manifestations	<ul style="list-style-type: none"> ● Tout âge 	<ul style="list-style-type: none"> ● Enfance (pour les syndromes de fièvres héréditaires) ● À l'âge adulte (pour les maladies auto-inflammatoires acquises)
Durée de la maladie	<ul style="list-style-type: none"> ● Quelques années 	<ul style="list-style-type: none"> ● Toute la vie
Marqueurs inflammatoires	<ul style="list-style-type: none"> ● Généralement non mais en fait CRP élevée chez 30 % des patients UCS [6] 	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui
Histoire familiale identique	<ul style="list-style-type: none"> ● Non 	<ul style="list-style-type: none"> ● Oui pour les syndromes héréditaires

Tableau II : Principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et anatomopathologiques des lésions urticariennes au cours de l'urticaire chronique spontanée et des éruptions de type urticarien ou urticaire-like au cours des maladies auto-inflammatoires. Adapté de [1, 7].

taltz[®]
(ixékizumab)
injectable

**FORMULATION
SANS CITRATE**
DISPONIBLE



INDICATIONS

DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES

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

Dans cette indication, Taltz[®] est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie ;
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.⁽²⁾

DANS LE PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ENFANT ET DE L'ADOLESCENT

Taltz[®] est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant à partir de 6 ans et ayant un poids corporel d'au moins 25 kg et l'adolescent qui nécessitent un traitement systémique.⁽¹⁾

Non remboursable et non agréé aux collectivités dans cette indication à la date du 31/01/2022.

DANS LE RHUMATISME PSORIASIQUE

Taltz[®] seul ou en association avec le méthotrexate, est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs) (voir rubrique 5.1).⁽¹⁾

Compte tenu de l'absence de démonstration de la supériorité de l'ixékizumab par rapport à l'adalimumab (anti-TNF) sur un critère de jugement purement articulaire et du recul plus important en termes d'efficacité et de tolérance avec cette classe de médicament, la Commission considère que chez les patients atteints d'un rhumatisme psoriasique actif en échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2^{ème} ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention. La place de Taltz[®] (ixékizumab) se situe donc principalement après échec d'au moins un anti-TNF (soit en 3^{ème} ligne et plus).

En l'absence de comparaison directe de l'ixékizumab aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (anti-interleukines et anti-JAK), sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée.⁽³⁾

DANS LA SPONDYLARTHRITE ANKYLOSANTE (SPONDYLOARTHRITE AXIALE RADIOGRAPHIQUE)

Taltz[®] est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes, en cas de réponse inadéquate à un traitement conventionnel.⁽¹⁾

DANS LA SPONDYLOARTHRITE AXIALE NON RADIOGRAPHIQUE

Taltz[®] est indiqué dans le traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active chez les patients adultes, avec des signes objectifs d'inflammation, se traduisant par un taux élevé de protéine C réactive (CRP) et/ ou de signes visibles à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de réponse inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).⁽¹⁾

La place de Taltz[®] (ixékizumab) dans le traitement des patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique et de spondylarthrite ankylosante actives, ayant répondu de façon inadéquate aux AINS, se situe en 2^e intention après échec des anti-TNF, compte tenu :

- de l'absence de comparaison aux anti-TNF alors que celle-ci était réalisable, ne permettant pas de préciser sa place par rapport à ces derniers en 1^{re} intention, et alors que l'étude COAST-V avait prévu un groupe de traitement par adalimumab,
- et du besoin thérapeutique identifié chez ces patients compte tenu des phénomènes d'échappement, de réponse insuffisante, de contre indications et d'intolérance aux anti-TNF.⁽⁴⁾

La Commission souligne que Taltz[®] (ixékizumab) dispose de données robustes spécifiquement chez les patients atteints de spondyloarthrite ankylosante en échec aux anti-TNF (étude COAST-W), contrairement à COSENTYX (sécukinumab).

Chez les patients atteints de spondyloarthrite axiale non radiographique, les données disponibles ne permettent pas d'établir de hiérarchie entre Taltz[®] (ixékizumab) et COSENTYX (sécukinumab).



**POUR LES PATIENTS
ATTEINTS DE PSORIASIS
EN PLAQUES MODÉRÉ
À SÉVÈRE**

Clear Satisfaction*

Une efficacité maintenue et une rapidité d'action démontrée sur la peau.⁽¹⁾

*Une satisfaction claire

VIVACTIS INNOVATIONS

Taltz® est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2^e alinéa du Code de la sécurité sociale) et sa prescription doit se faire dans le respect de la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire lilly (www.lilly.fr). Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre centre de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

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

Dans le traitement du rhumatisme psoriasique, du psoriasis en plaques de l'adulte, de la spondyloarthrite ankylosante et de la spondyloarthrite axiale non radiographique, Taltz® est remboursé par la Sécurité Sociale à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception (prescription en conformité avec la FIT) et agréé aux collectivités.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit Taltz®. **2.** Taltz® : Avis de la Commission de Transparence du 5 octobre 2016. **3.** Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 19 mai 2021. **4.** Taltz® : Avis de la Commission de la Transparence du 16 septembre 2020.

LILLY France S.A.S.

24, boulevard Vital Bouhot - CS 50004 - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél : 01 55 49 34 34
Société par Actions Simplifiée au capital de 375 713 701 €
RCS 609 849 153 R.C.S. Nanterre

PP-IX-FR-0850 - 22/01/61077659/PM/011 - Janvier 2022 - © Lilly. Tous droits de reproduction réservés.

I Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

toujours associés à un syndrome inflammatoire biologique (par définition) ou à de la fièvre [7]. L'évolution chronique des poussées inflammatoires au cours des maladies auto-inflammatoires peut favoriser la survenue d'une amylose de type AA.

Un contexte familial est très évocateur, notamment une transmission dominante pour les cryopyrinopathies. Cependant, les formes par mutation somatique ne sont pas rares et des cas sporadiques peuvent se voir.

Pour poser le diagnostic de maladie auto-inflammatoire, il faut avoir la preuve d'au moins 3 poussées inflammatoires différentes caractérisées par des CRP élevées lors des crises et se normalisant en dehors des poussées [8], pour la grande majorité des maladies auto-inflammatoires.

Le **tableau II** synthétise les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et anatomopathologiques devant des lésions urticariennes au cours de l'urticaire chronique spontanée et des maladies auto-inflammatoires. Il collige en particulier les aspects dermatologiques cliniques atypiques d'une urticaire chronique spontanée banale.

Principales maladies auto-inflammatoires associées à des éruptions urticariennes récurrentes

Des éruptions urticariennes sont rapportées au cours de plusieurs maladies auto-inflammatoires. On retrouve, dans les descriptions cliniques, des éruptions décrites comme urticariennes majoritairement au cours de 4 d'entre elles : les syndromes périodiques associés à la cryopyrine ou CAPS, le syndrome de Schnitzler, les maladies liées aux mutations de *NLRP3* et le PLAID (*PLCG2-associated antibody-deficiency and immune dysregulation*).

Cependant, ces maladies rares souvent orphelines sont de description dermatologique parfois succincte. Les manifestations dermatologiques sont fréquemment rapportées *a posteriori* ou dans des séries rétrospectives, rendant l'analyse clinique sémiologique fine d'une grande partie de ces maladies auto-inflammatoires difficile.

>>> Les syndromes périodiques associés à la cryopyrine ou CAPS (*Cryopyrin-associated periodic syndrome*), appelés dans la nouvelle nomenclature maladies auto-inflammatoires associées à des mutations de *NLRP3*, forment un spectre de maladies auto-inflammatoires rares dont les 3 formes principales sont le syndrome auto-inflammatoire familial au froid, le syndrome de Muckle-Wells et le syndrome CINCA (*Chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome*) (**fig. 4**).

Ces maladies sont associées à des mutations du gène *NLRP3* sur le chromosome 1q44, pouvant survenir *de novo* ou de façon héréditaire avec une pénétrance variable [9, 10]. *NLRP3* code la cryopyrine, une protéine de signalisation cytosolique impliquée dans la production



Fig. 4 : Lésions urticariennes chez une patiente ayant un CAPS (avec l'autorisation du Pr Sophie Georgin-Lavialle).

d'interleukine-1 bêta (IL1 β) pro-inflammatoire. Dans ce groupe de maladies, la mutation de *NLRP3* entraîne un gain de la fonction cryopyrine, provoquant une production excessive d'IL1 β [10].

Au cours du CAPS, l'atteinte cutanée est la manifestation clinique la plus fréquente, présente dans 97 % des cas [11]. Ces éruptions sont souvent désignées sous le terme de "rash" cutané. Dans une grande série rétrospective sur registre portant sur 136 patients atteints de CAPS, les éruptions urticariennes sont rapportées chez 89 % des patients et les éruptions maculo-papuleuses chez 26 % d'entre eux [11]. Elles sont suivies par des manifestations rhumatologiques (myalgies, arthralgies, arthrites) dans 86 % des cas et des atteintes ophtalmologiques (conjonctivites, uvéites) dans 71 % des cas. Dans cette série, seulement 56, % des patients rapportent un facteur déclenchant des poussées de la maladie, à savoir le froid chez 85 % d'entre eux [11].

La biopsie cutanée au cours du CAPS retrouve très souvent un infiltrat neutrophilique périvasculaire et périsudoral très caractéristique de ce diagnostic. Il faut savoir évoquer chez un enfant de moins de 2 ans le diagnostic de CAPS devant des éruptions urticariennes récurrentes ne répondant pas aux antihistaminiques, avec un infiltrat neutrophilique sur l'histologie cutanée, parfois même en l'absence d'inflammation [12, 13].

>>> Le **syndrome de Schnitzler** est une maladie rare puisqu'environ 300 cas seulement ont été décrits dans le monde [4]. Ce syndrome est caractérisé par des éruptions urticariennes récurrentes associées à une gammopathie de type immunoglobuline M (IgM) et à une inflammation systémique (**fig. 5**). Des poussées fébriles, des douleurs osseuses, des myalgies, des arthralgies, des arthrites et une polyadénoopathie peuvent aussi être présentes. Ce syndrome est acquis et débute vers l'âge de 50 ans. L'histologie de l'éruption urticarienne est caractérisée par un



Fig. 5 : Éruption de macules rosées monomorphes du tronc chez un patient ayant un syndrome de Schnitzler.

infiltrat neutrophilique dermique avec leucocytoclasie sans vascularite. Des syndromes de Schnitzler ont été rapportés associés à une gammopathie de type IgG, correspondant probablement [4] à des syndromes CAPS avec des mutations somatiques en mosaïque de *NLRP3* impliquées dans la lignée myéloïde.

Environ 15 % des patients atteints du syndrome de Schnitzler vont développer un syndrome lymphoprolifératif, le plus souvent une macroglobulinémie de Waldenström [14].

La voie de l'interleukine 1 (IL1) est impliquée dans la physiopathologie de ce syndrome avec une efficacité sur les manifestations cliniques des antagonistes de l'IL1 et du récepteur de l'IL1. Ces traitements n'ont pas d'efficacité sur la gammopathie monoclonale.

>>> Les maladies liées aux mutations de *NLR4* [15]

Les fièvres récurrentes liées aux mutations de *NLR4* ont été décrites pour la première fois en 2014. Il existe 2 phénotypes différents :

– un phénotype sévère débutant très précocement, dans les 3 premiers mois de

vie, avec une forte fièvre associée à un syndrome d'activation macrophagique (90 %), une entérocolite sévère (80 %) et une éruption cutanée non spécifique (70 %) entraînant une mortalité très élevée dans 40 % des cas. Des mutations somatiques acquises sont décrites. Une prise en charge spécialisée est nécessaire dans cette forme très grave ;

– un phénotype non sévère débutant dans la petite enfance, vers l'âge de 3 ans, avec une urticaire au premier plan et d'autres manifestations cliniques comme des adénopathies, des arthromyalgies, des conjonctivites ou un syndrome sec. La maladie reste bénigne sans retard de croissance et est de transmission autosomique dominante. L'interleukine 18 est très élevée dans cette maladie.

Le diagnostic se fait par analyse génétique de séquençage nouvelle génération avec prise en charge en centre expert compte tenu de la rareté et de la sévérité potentielle de cette maladie.

>>> Le PLAID

Le PLAID (*PLCG2-associated antibody-deficiency and immune dysregulation*) est associé à des mutations du gène codant pour la PLCgamma2 [16]. Les patients présentent une urticaire au froid avec un test au glaçon positif, un déficit immunitaire proche d'un déficit variable commun avec infections respiratoires et ORL récurrentes et fréquemment la présence d'anticorps antinucléaires ou de maladie auto-immune incluant une thyroïdite. Une histologie cutanée de granulome est retrouvée chez certains patients.

Au cours de nombreuses autres maladies auto-inflammatoires des éruptions urticariennes sont décrites, même si parfois les éruptions sont maculeuses et prurigineuses. Au cours de la maladie de Still de l'adulte, en plus du classique exanthème rose saumoné fugace, des éruptions urticariennes peuvent survenir. Il en est de même au cours de l'arthrite systémique idiopathique juvénile (anciennement appelée maladie de

Still de l'enfant). Au cours du déficit en mévalonate kinase, les éruptions à type d'exanthème sont plus fréquentes que les lésions urticariennes. Il en est ainsi également au cours des fièvres héréditaires intermittentes liées au récepteur du TNF-1A (TRAPS) pour lesquelles des œdèmes périorbitaires ont été rapportés. Cette maladie auto-inflammatoire est en outre caractérisée au niveau cutané par des poussées douloureuses de pseudocellulite des membres correspondant histologiquement à une fasciite inflammatoire à monocytes [7, 17, 18].

Quels examens complémentaires en cas de suspicion de maladie auto-inflammatoire ?

- Tout d'abord **mettre en évidence l'inflammation systémique** à l'aide de marqueurs de l'inflammation : CRP élevée et numération formule sanguine à la recherche d'une neutrophilie associée.

- **Éliminer une maladie auto-immune** avec le dosage des anticorps antinucléaires.

- **Réaliser une électrophorèse des protéines sériques** pour rechercher une hypogammaglobulinémie (pour le PLAID) et une gammopathie monoclonale (pour un syndrome de Schnitzler).

- **Réaliser une biopsie cutanée** en cas d'urticaire avec des signes cliniques d'atypies, l'association à des signes systémiques et une inflammation, à la recherche d'un infiltrat périvasculaire neutrophilique dense pouvant orienter vers une maladie auto-inflammatoire, mais l'histologie cutanée peut être non spécifique.

- **Faire un arbre généalogique** pour les CAPS, le PLAID et les maladies liées aux mutations de *NLR4*.

En cas de suspicion de maladie auto-inflammatoire, il convient d'adresser le

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

patient à un centre de référence qui discutera la réalisation d'une analyse génétique en fonction du tableau clinique. Au cours d'une urticaire chronique, des signes cliniques dermatologiques atypiques, un syndrome inflammatoire biologique et l'association à d'autres signes systémiques doivent faire rechercher des arguments pour une maladie auto-inflammatoire.

BIBLIOGRAPHIE

- PERONI A, COLATO C, ZANONI G *et al.* Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part II. Systemic diseases. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:557-570; quiz 571-572.
- MONFORT JB, MOGUELET P, AMSLER E *et al.* [What is neutrophilic urticaria?]. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:346-353.
- BREHON A, MOGUELET P, SETA V *et al.* Clinical and histological characteristics during chronic urticaria with dermal neutrophilic infiltrate: Proposal of a diagnostic score. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:e304-e306.
- GUSDORF L, LIPSKER D. Neutrophilic urticarial dermatosis: an entity bridging monogenic and polygenic autoinflammatory disorders, and beyond. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:685-690.
- AMSLER E, SORIA A, VIAL-DUPUY A. What do we learn from a cohort of 219 French patients with chronic urticaria? *Eur J Dermatol*, 2014;24:700-701.
- KOLKHIR P, ALTRICHTER S, HAWRO T *et al.* C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy*, 2018;73:940-948.
- KRAUSE K, GRATTAN CE, BINDSLEV-JENSEN C *et al.* How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy*, 2012;67:1465-1474.
- GEORGIN-LAVIALLE S, DUCHARME-BENARD S, SARRABAY G *et al.* Systemic autoinflammatory diseases: Clinical state of the art. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020;34:101529.
- OZKUREDE VU, FRANCHI L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol*, 2012;167:382-390.
- CARTA S, PENCO F, LAVIERI R *et al.* Cell stress increases ATP release in NLRP3 inflammasome-mediated autoinflammatory diseases, resulting in cytokine imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015;112:2835-2840.
- LEVY R, GÉRARD L, KUEMMERLE-DESCHNER J *et al.* Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis*, 2015;74:2043-2049.
- MEHR S, ALLEN R, BOROS C *et al.* Cryopyrin-associated periodic syndrome in Australian children and adults: Epidemiological, clinical and treatment characteristics. *J Paediatr Child Health*, 2016;52:889-895.
- SATHISHKUMAR D, AL-ABADI E, NICKLAUS-WOLLENTEIT I *et al.* Early-onset urticaria: a marker of cryopyrin-associated periodic syndrome. *Clin Exp Dermatol*, 2017;42:579-581.
- DEKONINGHD, BODAREJ, VANDERMEERJWM *et al.*; Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. *Semin Arthritis Rheum*, 2007;37:137-148.
- RODRIGUES F, HENTGEN V, BACHMEYER C *et al.* [NLRP4 associated autoinflammatory diseases: A systematic review of the current literature]. *Rev Med Interne*, 2018;39:279-286.
- MILNER JD. PLAID: a Syndrome of Complex Patterns of Disease and Unique Phenotypes. *J Clin Immunol*, 2015;35:527-530.
- REZAEI N. TNF-receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an autosomal dominant multisystem disorder. *Clin Rheumatol*, 2006;25:773-777.
- STOFFELS M, SIMON A. Hyper-IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency. *Curr Opin Rheumatol*, 2011;23:419-423.

A. Soria a déclaré être consultante et oratrice pour Sanofi et Novartis. S. GeorGIN-Lavialle a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Adtralza (tralokinumab) dans la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte

LEO Pharma annonce la mise à disposition en France d'Adtralza, un anticorps monoclonal humain développé spécifiquement pour se fixer avec une haute affinité à l'IL13, une cytokine de type 2 clé dans la dermatite atopique (DA).

En France, Adtralza est remboursé dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.

L'AMM européenne obtenue le 17 juin 2021 repose sur trois essais pivots de phase III qui ont montré qu'Adtralza (en monothérapie ou en association aux dermocorticoïdes) permettait :

- une amélioration significative des critères de sévérité de la DA : IGA 0 ou 1 et EASI 75 à 16 semaines *versus* placebo (critère primaire);
- une amélioration significative de tous les critères de jugement secondaires clés à 16 semaines par rapport à l'inclusion et au placebo : variation du SCORAD, réduction ≥ 4 du score NRS de prurit maximal quotidien, variation du score DLQI;
- une atteinte des critères de maintenance à 32 semaines chez environ 90 % des patients répondeurs recevant Adtralza + dermocorticoïdes.

Les effets indésirables ont été peu nombreux et non graves, principalement une rhinite virale, des réactions au site d'injection, des conjonctivites. Une étude d'extension est en cours, d'une durée de 5 ans, en ouvert, avec un seul bras, dont l'objectif principal est l'évaluation de la tolérance à long terme chez les patients atteints

J.N.

D'après un communiqué de LEO Pharma

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

EN PRATIQUE, ON RETIENDRA

Le concept de maladie auto-inflammatoire

- Les maladies auto-inflammatoires (MAI) sont secondaires à un dysfonctionnement de l'immunité innée.
- Les formes monogéniques résultent de mutations somatiques ou germinales.
- Elles se caractérisent par des épisodes récurrents d'inflammation systémique pouvant toucher de nombreux organes en l'absence d'infection et d'auto-immunité.

Manifestations cutanées des 4 MAI monogéniques historiques

- Les signes cutanés sont présents lors des maladies auto-inflammatoires monogéniques dans 40 à 85 % des cas.
- Le seul signe spécifique est le pseudo-érysipèle de cheville lors de la fièvre méditerranéenne familiale.
- La biopsie est souvent rentable lors d'une éruption pseudo-urticarienne: des lésions à peine papuleuses peuvent être très riches en neutrophiles à l'histologie.
- Les aphtes s'observent dans les 4 maladies, ils concernent la moitié des patients atteints de déficit en mévalonate kinase.
- L'œdème périorbitaire décrit lors du TRAPS est en fait très rare en pratique (moins de 10 % des cas).

Le syndrome VEXAS: une nouvelle maladie auto-inflammatoire de l'adulte que le dermatologue doit connaître

- Le syndrome VEXAS touche des hommes âgés avec des signes inflammatoires systémiques et des anomalies hématologiques, en particulier une anémie macrocytaire et des syndromes myélodysplasiques.
- La présence d'au moins 10 % des précurseurs des PNN avec au moins une vacuole au myélogramme est associée au diagnostic de VEXAS avec une sensibilité et une spécificité de 100 % dans une étude récente.
- Il faut évoquer le diagnostic de VEXAS au cours de la polychondrite atrophifiante chronique chez les hommes âgés avec un VGM augmenté ou une thrombopénie.
- L'atteinte dermatologique est la manifestation clinique la plus fréquente observée chez 84 % des patients dans une grande étude française menée sur 116 patients VEXAS.
- Les lésions dermatologiques les plus fréquentes sont des lésions évocatrices de syndrome de Sweet, un purpura distal, un livedo ramifié.
- Les infiltrats myéloïdes retrouvés au sein des biopsies cutanées de VEXAS sont clonaux et porteurs de la mutation *UBA1*.

Le dossier – Manifestations cutanées des MAI

Quand penser à une MAI devant une éruption urticarienne ?

- Une urticaire chronique résistante aux traitements classiques de l'urticaire, associée à des manifestations extracutanées et/ou inflammatoires avec syndrome inflammatoire biologique en crise ou permanent, doit faire rechercher une maladie auto-inflammatoire, surtout s'il y a un contexte familial.
- Devant des éruptions urticariennes chroniques/récurrentes évocatrices de maladies auto-inflammatoires la biopsie cutanée peut être une aide à l'orientation diagnostique. L'histologie retrouve un infiltrat neutrophilique périvasculaire souvent dense, parfois accompagné de leucocytoclasie sans signe de vascularite. Elle peut cependant être aussi aspécifique et non contributive.
- Au cours des syndromes périodiques associés à la cryopyrine ou CAPS (maladies auto-inflammatoires associées à des mutations de *NLRP3*), les éruptions urticariennes récurrentes sont très fréquentes et la CRP (*C reactive protein*) est élevée.
- L'association d'éruptions urticariennes récurrentes, d'une gammopathie monoclonale de type IgM et d'un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP élevée doit faire évoquer le diagnostic de syndrome de Schnitzler.
- Il existe de nouvelles maladies auto-inflammatoires monogéniques associées à de l'urticaire, liées aux mutations de *NLR4* et de la *PLCG2* mais celles-ci sont rares.

DÉJEUNER-DÉBAT

JEUDI 20 OCTOBRE 2022 – 12 H 45 – 14 H 00

Salle Scénario (1^{er} étage)

Optimisation de la prise en charge du patient atopique à l'heure du défi climatique

Modérateur: Pr Jean-David Bouaziz, Paris

- **Défi climatique: une urgence aujourd'hui!**
M. Julien Lavaud, géographe – SCIC Climat Local (Toulouse)
- **Climat et pollution: un impact sur la physiopathologie de la DA**
Pr Jean-David Bouaziz (Paris)
- **Le point de vue du dermatologue**
Dr Brigitte Milpied (Bordeaux)
- **Défi climatique: comment s'adapter?**
M. Julien Lavaud (Toulouse)

Avec le soutien de

A-DERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE VEGETAL

Revue générale

Comment je prends en charge un nævus de Spitz

RÉSUMÉ : Le nævus de Spitz est une variété particulière de nævus intéressant principalement l'enfant, répondant à une définition histologique et moléculaire particulière le distinguant des autres proliférations mélanocytaires. Il est constamment bénin chez l'enfant et peut être, au choix, laissé en place et surveillé ou retiré avec des marges étroites.

Le mélanome de Spitz est une tumeur maligne plutôt observée chez l'adolescent et ne donnant que très rarement des métastases à distance. Le problème vient du fait qu'un mélanome de Spitz peut mimer cliniquement et histologiquement un nævus de Spitz et qu'il n'y a pas de critère formel clinique/dermoscopique permettant de les différencier. Par conséquent, il est conseillé de se méfier de toute lésion nodulaire de grande taille (> 8 mm), évolutive, à fortiori si elle est hémorragique et ulcérée quel que soit l'âge, et de toute tumeur de Spitz d'allure nodulaire survenant chez un sujet pubère. Dans ces situations, une exérèse totale s'impose avec analyse histologique par un pathologiste expert. Les nævus de Reed et les lésions pigmentées planes peuvent être simplement surveillés.



S. FRAITAG

Service d'Anatomie pathologique,
Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS;
Cabinet de Dermatopathologie Mathurin-Moreau,
PARIS.

Définition

Le nævus de Spitz (NS) est une variété particulière de nævus intéressant principalement l'enfant, décrite en 1948 par la pathologiste Sophie Spitz sous le nom de "mélanome juvénile". Sa définition est histologique et moléculaire. Histologiquement, le nævus de Spitz ou, plus exactement, les tumeurs de Spitz sont caractérisées par la présence de mélanocytes épithélioïdes et/ou fusiformes au cytoplasme en verre dépoli ou opaque et par une signature génomique particulière les démarquant totalement des autres proliférations mélanocytaires. Ces anomalies moléculaires incluent des mutations de *HRAS*, des fusions de tyrosine kinases (*ALK*, *ROS1*, *NTRK1/3*, *MET*, *RET*) ou des fusions de sérine-thréonine kinases (*BRAF*, *MAP3K8*) [1, 2].

La présence d'une anomalie moléculaire impliquant une autre voie – comme, par exemple, une mutation de *BRAF p.(V600E)* – exclut d'emblée la tumeur du groupe des tumeurs de Spitz même si elle ressemble à une tumeur de Spitz par le caractère épithélioïde de ses cellules. Ces mutations sont aussi bien retrouvées dans les nævus de Spitz que dans les tumeurs de Spitz atypiques (TSA) et les mélanomes de Spitz (MS). Il s'agit de la "signature Spitz".

Caractéristiques cliniques et histologiques : un ou des nævus de Spitz ?

Typiquement, le nævus de Spitz est une tumeur arrondie, rose, lisse, bien circonscrite, symétrique, siégeant le plus souvent sur le visage ou les extrémités

I Revues générales



Fig. 1 à 3 : Nævus de Spitz typiques chez de jeunes enfants. Les **figures 1 et 2** montrent de petites tumeurs nodulaires rosées, la tumeur de la **figure 3** est un peu plus plane et moins symétrique. Ces trois tumeurs peuvent certainement être laissées en place.

inférieures (**fig. 1 à 3**) [3]. Sa prévalence est inférieure à 1 %. 50 % des NS se développent avant l'âge de 10 ans et 70 % avant l'âge de 20 ans. Il débute par une phase de croissance rapide qui peut inquiéter les parents mais se stabilise et, fait important, un certain nombre d'entre eux régressent spontanément [4]. Il est le plus souvent isolé bien que de rares formes multiples, regroupées sur une zone définie (NS agminé) ou disséminées, aient été décrites (**fig. 4**). Sa taille varie de 2-3 mm à 1 cm de diamètre, avec une moyenne de 5 à 6 mm.

Dans sa forme typique, il peut être confondu avec un angiome, un granulome pyogénique, un xanthogranulome juvénile. Il est considéré comme atypique s'il mesure plus de 8 mm, est ulcéré ou hémorragique, ou ne se stabi-

lise pas en taille. Bien que classiquement achromiques, certains NS sont pigmentés, allant même parfois du brun foncé au noir, plats, mal limités (**fig. 5**) [4]. Le nævus de Reed en est une variété assez fréquente. Il est assez caractéristique cliniquement, plan et très pigmenté, à limites très nettes. Il est constamment bénin mais est parfois inquiétant par sa couleur très foncée. Il siège plus volontiers au niveau des extrémités (**fig. 6**).

Récemment décrites, les tumeurs mélanocytaires avec perte d'expression de *BAP1* ont été initialement classées parmi les tumeurs de Spitz car elles sont constituées de cellules mélanocytaires épithélioïdes. Elles n'en ont toutefois pas la signature moléculaire car elles sont mutées en *BRAF* et par conséquent certains auteurs les excluent du groupe

des tumeurs de Spitz. Elles peuvent être sporadiques ou s'intégrer dans un syndrome prédisposant aux mélanomes cutanés, méningés et uvéaux et à d'autres cancers, comme les mésothéliomes et les cancers du rein, lorsque la mutation est germinale [5]. Elles surviennent très rarement pendant l'enfance mais à l'adolescence, surtout chez la jeune fille, sous la forme d'une papule ou d'un nodule souvent pédiculé, couleur peau normale ou rosée (**fig. 7**). Elles peuvent être l'élément sentinelle du syndrome.



Fig. 4 : Nævus de Spitz agminé.



Fig. 5 : Nævus de Spitz nodulaire, bicolore. Une excrèse est préférable.



Fig. 6 : Nævus de Reed typique. Cette tumeur peut être laissée en place.



Fig. 7 : Tumeur avec perte d'expression de *BAP1*.

vous invitent à la retransmission
EN DIRECT du symposium
organisé dans le cadre des **17^{es} JIRD**

Jeudi 20 octobre 2022
de 12 h 45 à 13 h 45

Pelade et dermatite atopique : partage d'expériences au service du patient



Avec la participation des Drs :

- »» Florence Tétart (Rouen)
- »» Claire Poreaux (Nancy)
- »» Florence Hacard (Lyon)



Cette retransmission sera accessible sur le site :
<https://lillyda.realites-dermatologiques.com>

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Pour votre information, à la suite du décret n°2013-414 du 21 mai 2013 et conformément à l'article 2 de la Loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement sanitaire du médicament et des produits de santé, chaque laboratoire pharmaceutique a dorénavant pour obligation de rendre public a posteriori ce type d'invitation et notamment son objet, date, le montant, la nature des avantages pris en charge et bénéficiaires. Lilly France traite vos données personnelles en raison d'un intérêt Légitime de Lilly à communiquer avec vous par exemple au sujet de nos produits, nos services, des recherches scientifiques ou des opportunités de formations. Nous pouvons également utiliser ces données pour respecter nos obligations légales et réglementaires ainsi que pour des finalités de sécurité. Pour exercer vos droits Informatique et Libertés et pour toutes informations sur ce traitement de données, contactez notre délégué à la protection des données par e-mail à privacy@lilly.com. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et vos droits, rendez-vous sur le site : www.lillyprivacy.com/fr-fr/hcp

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

Revue générale

L'aspect en dermoscopie du NS est variable : patron globulaire symétrique, en éclat d'étoile (*starburst*) ou oursin, atypique, réticulaire, vasculaire, sans structure, homogène. Toutefois, le NS peut également présenter un aspect atypique, asymétrique, avec différentes couleurs et structures (**fig. 8A et B**). Le

nævus de Reed est caractérisé en dermoscopie par l'aspect en éclat d'étoile.

Histologiquement, le NS répond à des critères précis architecturaux et cytologiques. Il est constitué par une prolifération en proportion variable de grands mélanocytes épithélioïdes et/ou fusi-

formes. Afin d'être classé en "nævus" de Spitz, il doit présenter des critères architecturaux et cytologiques stricts de bénignité : tumeur symétrique, bien circonscrite, de petite taille, non ulcérée, sans comblement des espaces sous-épidermiques, sans atteinte de l'hypoderme, sans infiltration d'architecture nodulaire, sans anisocytose, peu mitotique et sans mitose profonde... Si ces critères de bénignité ne sont pas respectés, il est considéré comme atypique, ces atypies traduisant la présence d'une ou plusieurs mutations additionnelles (**fig. 9**).

Le nævus de Reed est un nævus jonctionnel ou mixte à cellules fusiformes fortement pigmentées et souvent très inflammatoire. Il est parfaitement reconnaissable histologiquement et toujours bénin. La tumeur avec perte de *BAP1* siège essentiellement dans le derme,

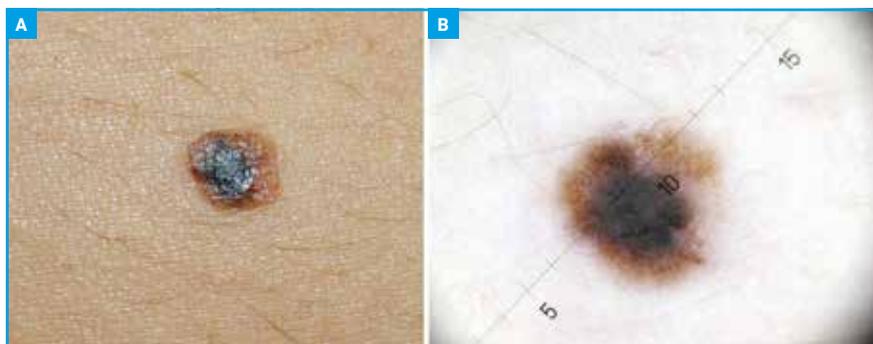


Fig. 8 : Nævus de Spitz inquiétant cliniquement et en dermoscopie : asymétrique, réseau irrégulier, globules excentrés de taille variable, présence d'un pseudo-voile blanc. Lésions bénignes à l'examen histologique.

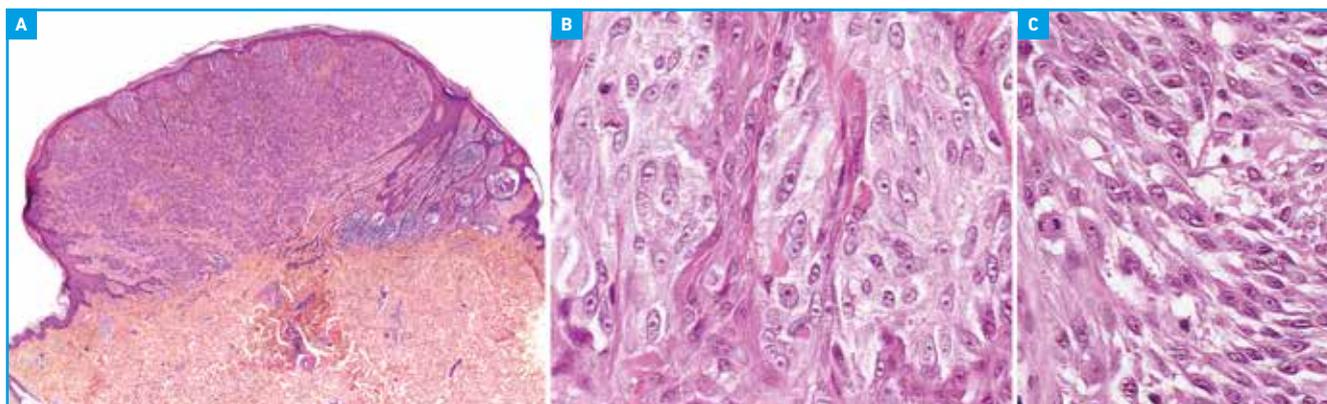


Fig. 9 : Nævus de Spitz, histologie. Lésion superficielle, de petite taille, non ulcérée, bien circonscrite et symétrique (A). Cellules mélanocytaires épithélioïdes (B) et fusiformes caractéristiques d'un nævus de Spitz (C).

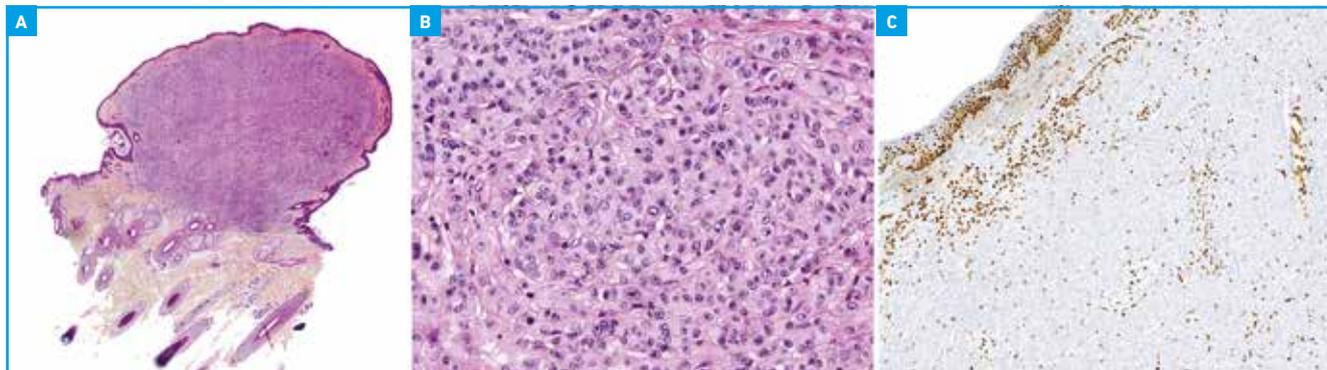


Fig. 10 : Tumeur mélanocytaire avec perte de *BAP1*. Tumeur dermique bien circonscrite exophytique (A), grands mélanocytes histiocytoïdes associés à des lymphocytes (B), immunohistochimie avec anticorps anti-*BAP1* (C) : absence de marquage des mélanocytes.

montrant des plages de grands mélanocytes plus ou moins atypiques et achromiques et un infiltrat lymphocytaire en contact étroit avec les mélanocytes (**fig. 10**). Un nævus de type commun peut y être associé, l'ensemble donnant une image de nævus combiné.

Les mélanomes sont très rares chez l'enfant. 2 % seulement de ceux-ci surviennent avant l'âge de 20 ans. Ils sont exceptionnels avant l'âge de 12 ans. Alors que l'incidence du mélanome a doublé en 10 ans chez l'adolescent, celle du mélanome prépubère, essentiellement représenté par le mélanome de Spitz, reste stable. Les MS grossissent rapidement et donnent souvent des métastases ganglionnaires, mais très rarement des métastases à distance, et essentiellement après la puberté. En effet, en période prépubère, les métastases n'intéressent que le ganglion sentinelle [6].

Faut-il avoir peur du nævus de Spitz ?

Le problème vient du fait que le mélanome de Spitz peut mimer cliniquement, en dermoscopie et à l'histologie, un nævus de Spitz et qu'il n'y a pas de critère formel permettant de différencier un MS d'un NS.

Il a été montré ces dernières années, avec les progrès de la biologie moléculaire, qu'un MS est un nævus de Spitz ayant acquis un certain nombre de mutations additionnelles, comme la mutation hétérozygote ou homozygote de *CDKN2A* ou du promoteur de la transcriptase reverse de la télomérase (p-TERT) qui le font devenir atypique et le rendent plus agressif, lui donnant la capacité de récidiver localement, de donner une atteinte ganglionnaire locorégionale et très rarement, en général seulement après la puberté, des métastases à distance. Il existe donc un *continuum* entre le NS, la TSA et le MS, les tumeurs acquérant de nouvelles mutations les rendant de plus en plus agressives au fur et à mesure



Fig. 11 : Mélanome de Spitz. Tumeur croûteuse chez un enfant de 12 ans (© Dr S. Guero).

de l'apparition de ces dernières [7]. Par conséquent, la moindre déviation clinique ou histologique par rapport à ce qui caractérise un NS doit rendre le clinicien et le pathologiste prudents.

Même s'il n'y a pas de critère formel de différenciation entre un NS et un MS, ce dernier se présente généralement sous la forme d'un "gros Spitz" évolutif (**fig. 11**).

La dermoscopie est rarement d'une grande aide. En effet, l'aspect "starburst" excepté, les autres patrons ne permettent pas de différencier de façon formelle un NS d'une TSA ou d'un MS. 20 % des NS sont asymétriques ou ont un patron comportant des structures multiples (**fig. 12**), et les MS peuvent *a contrario* avoir un aspect symétrique et rassurant en dermoscopie (**fig. 13**) [8].

L'examen histopathologique est par conséquent primordial car il permet-

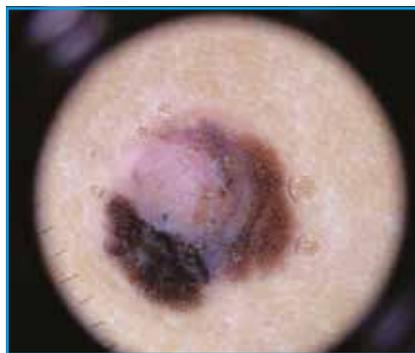


Fig. 12 : Aspect très atypique en dermoscopie d'un nævus de Spitz: lésion asymétrique avec réseau irrégulier, stries radiées, globules de taille variable et zone sans réseau.



Fig. 13 : Aspect en dermoscopie d'un mélanome de Spitz. Aspect vasculaire, asymétrique, sans réseau. Zones sans structure. Pseudo-voile blanc.

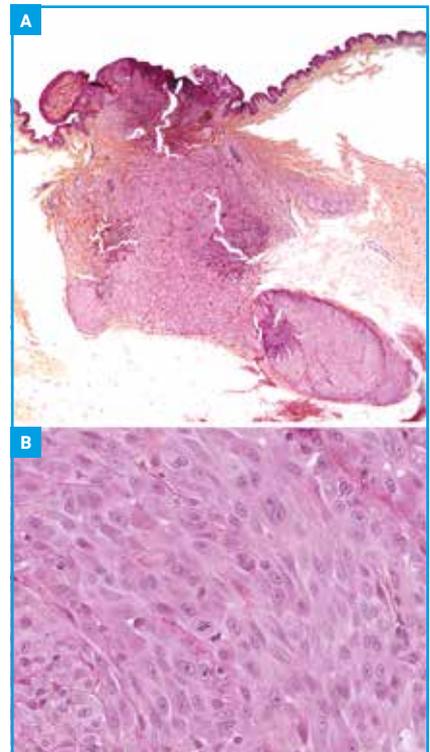


Fig. 14 : Tumeur de Spitz atypique, histologie. Tumeur de petit diamètre mais asymétrique, infiltrant le derme et l'hypoderme en gros nodules (A), densité cellulaire élevée sans maturation en profondeur (B). Mitoses profondes.

tra, lui seul ou aidé de la cytogénétique, d'affirmer un diagnostic de MS, mais surtout de signaler dans un nævus de Spitz la présence d'atypies cytologiques ou architecturales, le faisant glisser dans le groupe des tumeurs de Spitz atypiques, c'est-à-dire dont l'évolution est impossible à préciser mais à risque

I Revues générales

potentiel d'évolution métastatique ganglionnaire, risque toutefois extrêmement faible (**fig. 14**). La présence d'une mutation de *CDKN2A* (9p21) objectivée par la négativité de l'expression de p16, qui plus est si elle est homozygote (étude par FISH), est un critère d'agressivité facilement détectable, de même que la mise en évidence d'une mutation de *p-TERT*.

■ Prise en charge

Il n'y a pas de consensus établi pour la prise en charge des NS [2, 9-12].

L'immense majorité des tumeurs de Spitz est bénigne chez l'enfant. Dans la série récemment publiée étudiant l'évolution des proliférations spitzoïdes sur une période moyenne de 4,1 ans chez l'enfant et l'adolescent à partir d'une large série de 595 patients ayant une preuve histologique de tumeur de Spitz, aucun décès n'est à déplorer. 82,3 % des lésions étaient des NS, 17,2 % des TSA et seulement 0,5 % des MS [1]. Cela confirme le fait que le pronostic des tumeurs de Spitz est plus favorable chez l'enfant que chez l'adulte. Le mélanome de Spitz est non seulement très rare mais encore plus le décès lié à celui-ci [12-14]. Une étude rétrospective de la littérature concernant le MS métastatique de 1949 à 2006 rapporte seulement 25 décès chez l'enfant de moins de 18 ans [15]. Par conséquent, une attitude agressive ne se justifie que très rarement et il semble opportun d'éviter les exérèses systématiques des NS conventionnels [8], constamment bénins, et ce d'autant plus que 80 % de ces lésions involuent spontanément ou se transforment en un autre type de nævus [4].

Par conséquent, devant un NS chez un enfant de moins de 12 ans, non atypique cliniquement ou en dermoscopie, et en particulier avec un aspect "starburst", et mesurant moins de 8 mm de diamètre, on peut tout à fait recommander une simple surveillance tous les 6 mois

jusqu'à la stabilisation de la croissance (en général dans les 2 premières années), puis 1 fois l'an [1]. Une exérèse est conseillée au moindre changement clinique/dermoscopique [16]. Dans tous les cas, si l'exérèse d'un NS est décidée elle doit être d'emblée complète et non pratiquée par abrasion afin de pouvoir examiner histologiquement la lésion dans sa totalité.

En ce qui concerne les NS pigmentés plats et les nævus de Reed, certains auteurs préconisent de ne pratiquer ni surveillance ni exérèse prophylactique systématique [17]. Cette attitude n'est toutefois pas toujours facile à faire admettre aux parents qui sont souvent plus tranquilisés par l'exérèse de la lésion qu'ils jugent inquiétante par sa couleur foncée.

POINTS FORTS

- Le nævus de Spitz est une tumeur mélanocytaire fréquente chez l'enfant et presque toujours bénigne, en particulier avant la puberté.
- Lorsque la tumeur est de petite taille (< 8 mm), qu'elle se stabilise, qu'elle n'est ni ulcérée ni hémorragique et qu'il s'agit d'un patient prépubère, il n'est pas forcément nécessaire d'en faire l'exérèse systématique d'autant plus qu'il n'est pas rare de voir une régression spontanée. Une simple surveillance peut être proposée avec une exérèse si des signes évolutifs apparaissent.
- Si l'exérèse est pratiquée, elle doit être totale, avec des marges latérales de 2 à 3 mm, et suivie d'un examen histologique complet de la lésion.
- À partir de 12 ans, il est préférable de retirer systématiquement toute tumeur de Spitz d'allure nodulaire, quelles que soient sa taille et son allure car on sait que le mélanome de Spitz peut mimer cliniquement et en dermoscopie un nævus de Spitz.
- L'analyse histologique d'une tumeur de Spitz est parfois difficile lorsque la lésion est atypique, c'est-à-dire que les critères exigés pour porter un diagnostic de bénignité ne sont pas au complet. Dans ce cas, une relecture par un expert est nécessaire afin d'adapter la prise en charge (reprise d'exérèse modérée ou élargie) qui sera basée sur l'analyse histologique plus ou moins aidée par la biologie moléculaire.

En revanche, est recommandée une exérèse systématique de tout NS à partir de l'âge de 12 ans, même s'il n'apparaît pas atypique cliniquement/en dermoscopie, et de toutes les lésions atypiques cliniquement et en dermoscopie quel que soit l'âge de l'enfant, en se méfiant particulièrement des tumeurs nodulaires qui sont plus volontiers malignes que des lésions plates (**fig. 15 à 18**) [16].

Quant à la tumeur mélanocytaire avec absence d'expression de *BAP1*, on doit diriger le patient vers une consultation d'oncogénétique si les lésions sont multiples. La mise en évidence d'une mutation germinale (test effectué sur les leucocytes) impose un suivi clinique à vie des patients dans l'optique d'une détection précoce des cancers associés, en particulier du mélanome oculaire. Une tumeur



Fig. 15 et 16 : Tumeurs de Spitz chez des adolescents. Une exérèse est indiquée. Bénins à l'histologie.



Fig. 17 : Nævus de Spitz chez une petite fille immunodéprimée. À l'histologie, il s'agissait d'une tumeur de Spitz atypique avec fusion de Alk (© Dr E. Bourrat).

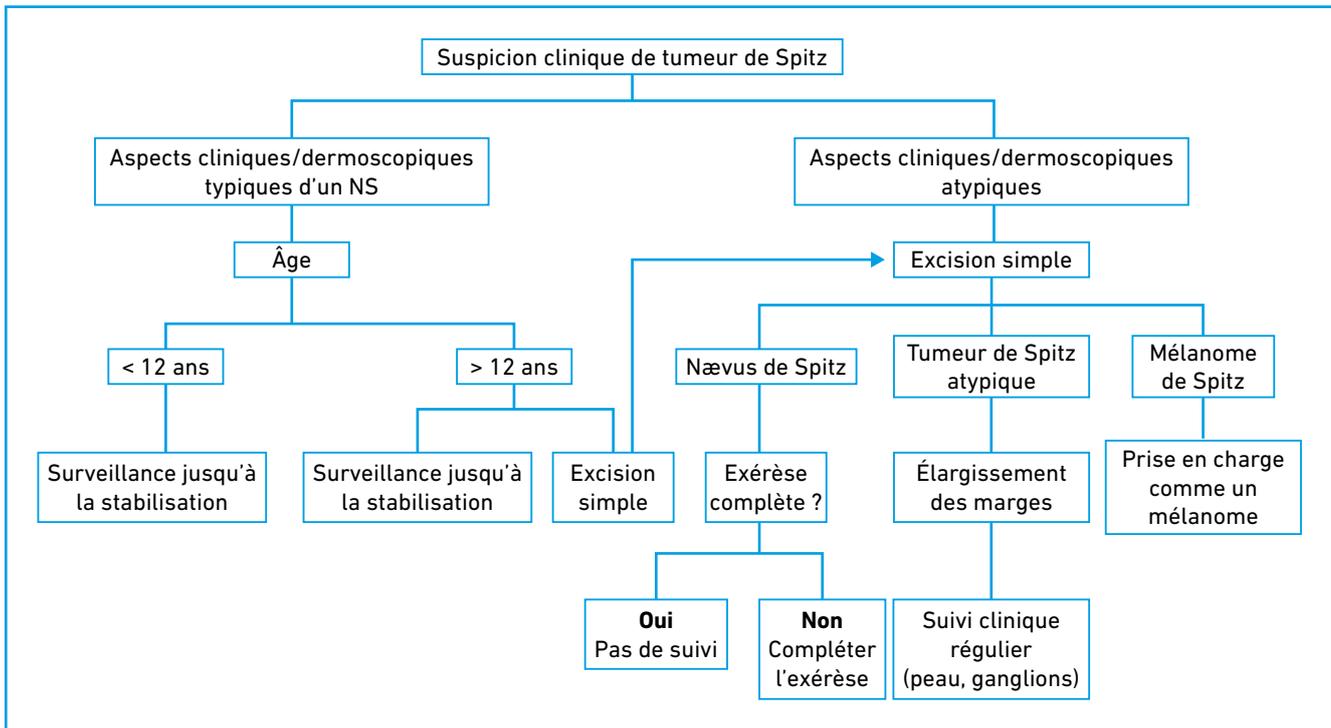


Fig. 18 : Proposition d'algorithme pour la prise en charge des tumeurs de Spitz de l'enfant. D'après [9].

isolée a toutes les chances d'être sporadique. Dans ce cas, une simple surveillance s'impose.

En cas d'exérèse, quelles marges ?

Si le NS est considéré comme "typique", c'est-à-dire montrant tous les critères

histologiques de bénignité requis, une exérèse simple avec des marges saines de 2 ou 3 mm est suffisante. Des récurrences peuvent survenir si l'exérèse est incomplète ou limite et ce risque n'est pas négligeable. Cette récurrence se fait souvent sur un mode "atypique" cliniquement et histologiquement, la lésion pouvant être alors plus étendue que la lésion initiale donc susceptible de

rendre le diagnostic histologique plus difficile en prêtant à confusion avec un mélanome et d'induire une plus grande cicatrice (fig. 19 et 20).

Si un diagnostic de TSA est posé par le pathologiste, une reprise d'exérèse complémentaire doit être pratiquée avec des marges saines de 5 à 10 mm, fonction du degré d'atypies, ainsi qu'une sur-

Revue générale



Fig. 19 : Récidive d'un nævus de Spitz enlevé incomplètement initialement.



Fig. 20 : Nævus de Spitz enlevé par abrasion. La partie profonde n'est pas analysable à l'histologie.

veillance régulière de la cicatrice [2]. En cas de MS, la reprise est de plus de 1 cm, fonction de l'épaisseur et après examen du dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Reste-t-il une place pour l'étude du ganglion sentinelle dans le cas des tumeurs de Spitz de l'enfant ?

La biopsie du ganglion sentinelle (GS) était historiquement utilisée pour distinguer les tumeurs de Spitz bénignes des tumeurs de Spitz malignes, mais elle tend à être abandonnée dans cette indication car non fiable. En effet, il a été montré que des tumeurs bénignes,

incluant des nævus acquis, en particulier des nævus bleus et des nævus congénitaux, pouvaient être à l'origine de petits agrégats de mélanocytes intracapsulaires ou sous-capsulaires dans le ganglion sentinelle. De plus, une atteinte du GS chez un patient ayant une TSA ne préjuge pas d'une évolution péjorative, les métastases à distance étant, elles, exceptionnelles même chez l'adolescent, probablement en raison d'un système immunitaire capable de les éliminer [17, 18]. Par ailleurs, la biopsie suivie du curage n'a pas fait la preuve d'un bénéfice thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent, alors qu'un certain nombre de complications à long terme comme des lymphœdèmes ont été décrites [18-22].

Conclusion

Même s'il n'y a pas de consensus pour la prise en charge des nævus de Spitz, il est bien établi qu'il s'agit d'une tumeur bénigne dans la très grande majorité des cas et que, par conséquent, il n'y a pas lieu d'en proposer l'exérèse systématique si la lésion est de petite taille, si elle n'est pas évolutive et si elle survient chez un enfant prépubère. Dans tous les autres cas, il faut l'enlever et la faire analyser histologiquement.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARTENSTEIN DW, FISHER JM, STAMOULIS C *et al.* Clinical features and outcomes of spitzoid proliferations in children and adolescents. *Br J Dermatol*, 2019; 181:366-372.
2. DE LA FOUCHARDIERE A, BLOKX W, VAN KEMPEN LC *et al.*; ESP Dermatopathology Working Group; EORTC Melanoma Group; EURACAN. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Arch*, 2021;479:3-11.
3. LUO S, SEPEHR A, TSAO H. Spitz nevi and other Spitzoid lesions part II. Natural history and management. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:1087-1092.
4. ARGENZIANO G, ZALAUDEK I, FERRARA G *et al.* Involution: the natural evolution of pigmented Spitz and Reed nevi? *Arch Dermatol*, 2007;143:549-551.
5. MURALI R, WIESNER T, SCOLYER RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology*, 2013;45:116-126.
6. BAHRAMI A, BARNHILL RL. Pathology and genomics of pediatric melanoma: A critical reexamination and new insights. *Pediatr Blood Cancer*, 2018;65:10.1002/pbc.26792.
7. LEE S, BARNHILL RL, DUMMER R *et al.* TERT Promoter Mutations Are Predictive of Aggressive Clinical Behavior in Patients with Spitzoid Melanocytic Neoplasms. *Sci Rep*, 2015;5:11200.
8. MOSCARELLA E, LALLAS A, KYRGIDIS A *et al.* Clinical and dermoscopic features of atypical Spitz tumors: A multicenter, retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:777-784.
9. SAINZ-GASPAR L, SANCHEZ-BERNAL J, NOGUERA-MOREL L *et al.* Spitz Nevus and Other Spitzoid Tumors in Children -Part 1: Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Features. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2020;111:7-19.
10. METZGER AT, KANE AA, BAYLISS SJ. Differences in treatment of Spitz nevi and atypical Spitz tumors in pediatric patients among dermatologists and plastic surgeons. *JAMA Dermatol*, 2013;149:1348-1350.
11. TLOUGAN BE, ORLOW SJ, SCHAFER JV. Spitz nevi: beliefs, behaviors, and experiences of pediatric dermatologists. *JAMA Dermatol*, 2013;149:283-291.
12. LALLAS A, APALLA Z, IOANNIDES D *et al.*; International Dermoscopy Society. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*, 2017;177:645-655.
13. LOTT JP, WITTISUWANNAKUL J, LEE JJ *et al.* Clinical characteristics associated with Spitz nevi and Spitzoid malignant melanomas: the Yale University Spitzoid Neoplasm Repository experience, 1991 to 2008. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71: 1077-1082.
14. RÉGUERRE Y, VITTAZ M, ORBACH D *et al.* Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents treated in pediatric oncology units. *Pediatr Blood Cancer*, 2016;63:1922-1927.
15. POL-RODRIGUEZ M, LEE S, SILVERS DN *et al.* Influence of age on survival in child-

- hood spitzoid melanomas. *Cancer*, 2007;109:1579-1583.
16. LALLAS A, APALLA Z, IOANNIDES D *et al.*; International Dermoscopy Society. Update on dermoscopy of Spitz/Reed naevi and management guidelines by the International Dermoscopy Society. *Br J Dermatol*, 2017;177:645-655.
17. MASSI D, DE GIORGI V, MANDALÀ M. The complex management of atypical Spitz tumours. *Pathology*, 2016;48:132-141.
18. PAEK SC, GRIFFITH KA, JOHNSON TM *et al.* The impact of factors beyond Breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer*, 2007;109:100-108.
19. CERRATO F, WALLINS JS, WEBB ML *et al.* Outcomes in pediatric atypical spitz tumors treated without sentinel lymph node biopsy. *Pediatr Dermatol*, 2012; 29:448-453.
20. HUNG T, PIRIS A, LOBO A *et al.* Sentinel lymph node metastasis is not predictive of poor outcome in patients with problematic spitzoid melanocytic tumors. *Hum Pathol*, 2013;44:87-94.
21. LALLAS A, KYRGIDIS A, FERRARA G *et al.* Atypical Spitz tumours and sentinel lymph node biopsy: a systematic review. *Lancet Oncol*, 2014;15:e178-183.
22. MASSI D, TOMASINI C, SENETTA R *et al.* Atypical Spitz tumors in patients younger than 18 years. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:37-46.

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



Salle Plateau (2^e étage)

Le PASI 100 à l'épreuve de la vraie vie

avec la participation
des Drs Nathalie Quiles (Marseille), Dominique Lons Danic (Paris)
et Édouard Begon (Pontoise)

Avec le soutien de 

INNOVATION | PEAU À TENDANCE ACNÉIQUE

EFFACLAR H ISO-BIOME

MICROBIOME
SCIENCE



RENFORCE
LA BARRIÈRE CUTANÉE¹

RÉÉQUILIBRE
LE MICROBIOME CUTANÉ²

LIMITE
LE RISQUE DE MARQUES³

TOLÉRANCE TESTÉE
SEULE ET EN ASSOCIATION
AVEC DES MÉDICAMENTS¹

**VOTRE PROTOCOLE D'ACCOMPAGNEMENT
DERMOCOSMÉTIQUE DES TRAITEMENTS
IRRITANTS ET DESSÉCHANTS DE L'ACNÉ¹**

1. Étude clinique sous contrôle dermatologique sur 44 sujets de plus de 12 ans sous traitements contre l'acné. Application de la crème lavante EFFACLAR H ISO-BIOME et du soin réparateur EFFACLAR H ISO-BIOME deux fois par jour (matin et soir). | 2. Un test in vitro réalisé sur 4 souches bactériennes représentatives du microbiome de la peau sèche en co-culture. | 3. Étude sur 55 femmes caucasiennes de 18 à 40 ans, ayant une peau mixte à grasse à tendance acnéique sur le visage. Application du soin réparateur EFFACLAR H ISO-BIOME deux fois par jour (matin et soir) sur le visage pendant 4 semaines. Questionnaire d'auto-évaluation.

Revue générale

Acné et microbiote cutané : quel impact dans la prise en charge et dans l'observance des traitements ?

RÉSUMÉ : L'acné est une dermatose inflammatoire chronique du follicule pilosébacé très fréquente, touchant jusqu'à 85 % de la population mondiale âgée de 11 à 30 ans [1]. Le microbiote cutané représente l'ensemble des microorganismes résidents de la peau humaine. Leurs interactions avec le système immunitaire représentent un facteur essentiel à prendre en compte dans la compréhension de la physiopathologie de l'acné [2-6].

Dans cet article de synthèse bibliographique, nous observons que les traitements utilisés dans la prise en charge de l'acné – qu'il s'agisse de rétinoïdes, de traitements hormonaux ou d'antibiotiques – sont tous de près ou de loin associés à des modifications du microbiote cutané. Certains sont associés à des pertes de diversité, d'autres à sa hausse. Nous soulignons ici l'intérêt de restaurer un microbiote équilibré et donc une barrière cutanée intègre dans le cadre du traitement de l'acné.



M.A. DAGNELIE, B. DRÉNO
Service de Dermato-cancérologie,
CHU de NANTES.

Microbiote et barrière cutanée dans l'acné

La biodiversité du microbiote humain est corrélée à un état d'équilibre permettant une homéostasie cutanée et limitant ainsi les phénomènes d'inflammation [7]. Au sein du microbiote cutané, les bactéries sont en dialogue constant entre elles et avec leur hôte. Cette coopération mène à un équilibre fragile appelé homéostasie [6, 8].

Au sein du microbiote cutané, deux acteurs sont impliqués dans la physiopathologie de l'acné : *Cutibacterium acnes* et *Staphylococcus epidermidis* [9, 10]. Ces deux bactéries commensales sont, par définition, retrouvées chez les sujets sains et chez ceux souffrant d'acné, mais certains sous-types sont spécifiques de l'acné [10-12]. En effet, plusieurs sous-types de *C. acnes*, appelés "phylotypes" (IA1, IA2, IB, IC, II et III), existent et cer-

tains sont associés à des états cutanés pathologiques comme l'acné ou l'hypomélanose en gouttes (*fig. 1*) [13, 14].

Des études ont longtemps attribué la prolifération excessive de *C. acnes* au développement de l'acné [15, 16], à tort. Des travaux ont ainsi comparé le microbiote cutané en contexte d'acné *versus* peau saine et n'ont relevé aucune différence significative en termes d'abondance de *C. acnes* [17, 18]. En parallèle, il a été montré que la perte de diversité des phylotypes de *C. acnes* était capable d'induire une activation de l'immunité innée, et donc le développement potentiel de lésions inflammatoires d'acné, ce qui en fait une hypothèse plus probable pour expliquer la physiopathologie de l'acné [19].

L'événement qui induit la sélection d'un clone de *C. acnes* à l'origine de cette réponse inflammatoire excessive repré-

I Revues générales

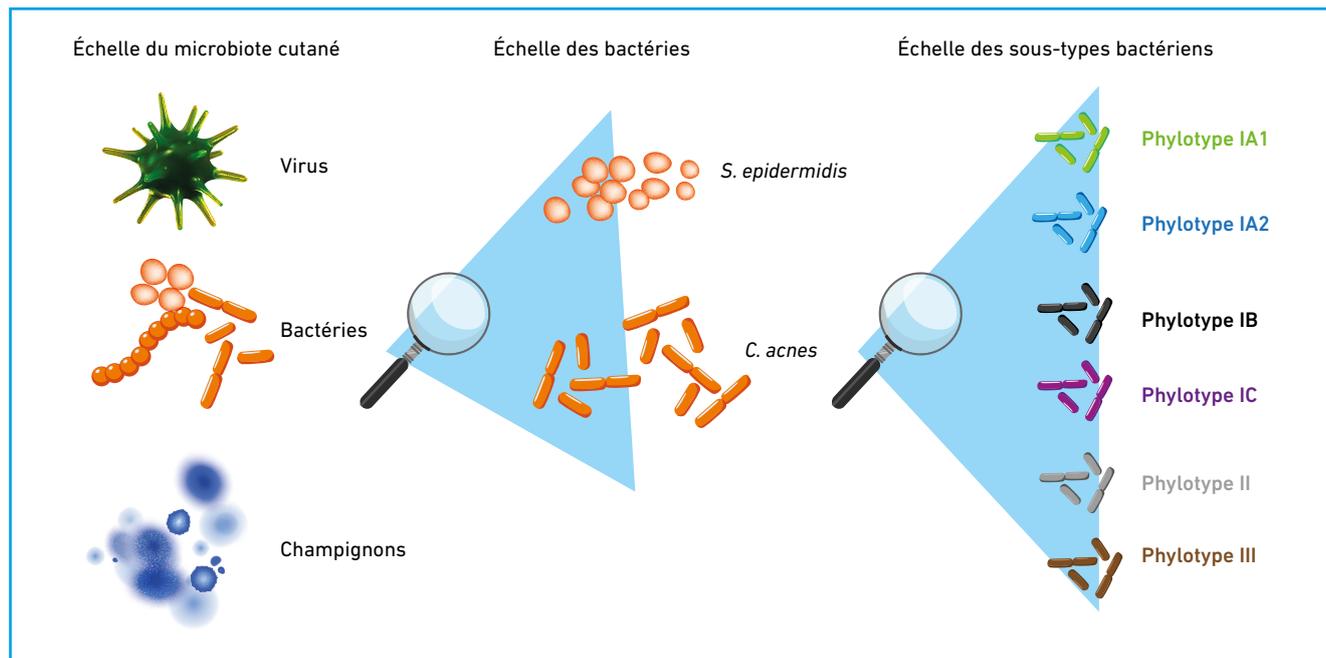


Fig. 1 : Situation de *C. acnes* et de ses différents sous-types, appelés "phylotypes", au sein du microbiote cutané.

sente une pièce manquante du puzzle nécessitant de futures investigations. À l'échelle des familles bactériennes, de récentes données démontrent la prédominance des *Propionibacteriaceae* chez des sujets sains en comparaison à des sujets souffrant d'acné chez lesquels la famille des *Staphylococcaceae* était davantage représentée [15]. Ce déséquilibre entre les différentes communautés bactériennes, également appelé "dysbiose", apparaît donc à plusieurs niveaux : au sein des familles bactériennes mais aussi dans les sous-groupes de certaines bactéries commensales comme *C. acnes*.

Par ailleurs, les bactéries *C. acnes* et *S. epidermidis* ont la capacité de s'inhiber l'une l'autre *via* la production de bactériocines participant à l'équilibre du microbiote cutané [20, 21]. Une récente étude rapporte qu'un ratio déséquilibré en faveur de *C. acnes* ou de *S. epidermidis* induit l'activation inappropriée de plusieurs facteurs liés à l'inflammation, ce qui renforce l'importance d'un microbiote équilibré pour une peau saine [22].

Impact des traitements de l'acné sur le microbiote

1. Cyclines systémiques

De par leur activité biologique, les antibiotiques ont un impact sur les communautés bactériennes du microbiote cutané (**fig. 2**) [23]. Plusieurs études examinant l'utilisation d'antibiotiques *per os* en contexte acnéique ont rapporté des mesures de la diversité alpha. Pour rappel, pour estimer la diversité relative présente dans un échantillon, on utilise communément les indices de diversité de Shannon et de Simpson qui permettent de mesurer la biodiversité d'un écosystème [24].

Dans l'ensemble, ces études ont retrouvé une augmentation de la diversité alpha, à l'exception de l'une d'elles qui a noté une diminution. À l'échelle des genres bactériens, ces études ont rapporté une diminution significative de l'abondance du genre *Cutibacterium* après traitement [10, 25-27]. A l'échelle des espèces bactériennes, elles ont montré une diminution significative de l'abondance de

C. acnes de la ligne de base au traitement suivant [25, 26, 28].

2. Isotrétinoïne systémique

De récentes études sur le microbiote se focalisent sur l'isotrétinoïne [27, 29] et une autre se concentre sur l'utilisation de la trétinoïne, qui est un rétinoïde topique [30]. Globalement, ces travaux rapportent que l'utilisation de l'isotrétinoïne induit une augmentation de la diversité alpha, tandis que l'étude de Coughlin *et al.* montre que la trétinoïne topique entraîne sa diminution [30]. Par ailleurs, les études examinant le traitement par isotrétinoïne ont noté des diminutions de l'abondance de *Cutibacterium* (**fig. 2**) [29].

3. Traitements hormonaux

Les hormones fabriquées par la peau sont diffusées par la sueur et le sébum et entrent en contact avec les bactéries commensales cutanées. Elles peuvent donc influencer leur croissance et/ou leur virulence [31-33]. Actuellement, aucune étude publiée n'explore l'im-

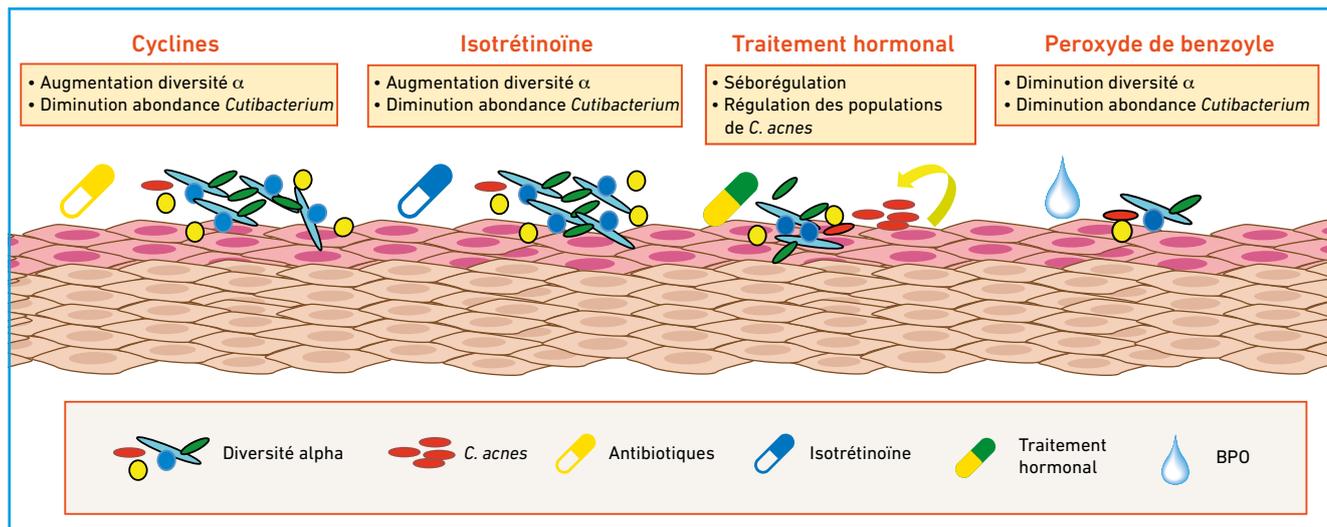


Fig. 2 : Description des différents impacts des traitements contre l'acné sur le microbiote cutané.

pact des traitements hormonaux de l'acné sur le microbiote cutané. L'une des hypothèses envisagées est que les changements qualitatifs et l'augmentation du nombre de *C. acnes* liés à l'hyper-séborrhée induisent un *shift* dans les communautés bactériennes cutanées, en particulier à cause des interactions existantes entre *C. acnes* et *S. epidermidis* [20, 22] et avec d'autres bactéries transitoires cutanées [34]. De par leur action séborégulatrice, les traitements hormonaux pourraient donc entraîner un retour à l'équilibre entre les différentes communautés bactériennes, notamment en régulant la prolifération de *C. acnes* et/ou de ses phylotypes (fig. 2).

4. Les traitements locaux

De récents travaux rapportent une diminution de la diversité alpha suite au traitement par peroxyde de benzoyle (BPO) (fig. 2) [30, 35, 36]. À l'inverse, l'étude menée par Karoglan *et al.* [35] observait une augmentation de la diversité après le traitement par BPO de 2,3 à 2,6 fois en utilisant l'indice de diversité de Shannon. Enfin, à l'échelle des genres bactériens, ces études font état d'une diminution de l'abondance relative du genre *Cutibacterium* après traitement par BPO.

Rôle clé des dermocosmétiques dans l'acné : microbiote et barrière cutanée, impact sur l'observance des traitements

La famille des dermocosmétiques inclut plusieurs types de produits, notamment les nettoyants, les crèmes hydratantes, etc. Tout d'abord, les nettoyants préviennent la perturbation de la barrière cutanée et maintiennent l'intégrité du microbiote. En effet, Isoda *et al.* [37] ont étudié un nettoyant pour la peau du visage (moussant, faiblement acide) et un gel hydratant sur des patients atteints d'acné légère. Leurs travaux font état d'une diminution de l'acné, suggérant un effet protecteur sur la barrière cutanée. Ensuite, le pH de la peau participe à l'intégrité de la barrière cutanée. Jang *et al.* ont ainsi montré que les altérations du pH cutané pouvaient entraîner un dysfonctionnement de la barrière cutanée [38].

Concernant les savons et nettoyants avec un pH alcalin (proche de 8), une étude montre qu'ils altèrent les fonctions barrières de la peau et ne sont pas recommandés, en particulier sur des peaux acnéiques [39]. En ce sens, le maintien du pH cutané acide est bénéfique pour la physiologie épidermique et le micro-

biote cutané. Des produits de nettoyage et de soin de la peau avec un pH de 4,0 à 5,0 peuvent donc être utiles [40].

En revanche, comme dans d'autres domaines médicaux, un bon équilibre entre le "trop" et le "pas assez" en matière d'utilisation de produits nettoyants et de nettoyage de la peau reste la règle ultime pour prendre soin de sa peau, notamment en contexte de dermatose inflammatoire. En effet, une étude a montré que le lavage intensif était capable d'endommager la barrière cutanée [41], point qui doit être évoqué par le dermatologue afin d'insister sur les précautions à prendre lors du nettoyage cutané.

Par ailleurs, l'isotrétinoïne induit une dysbiose par diminution de l'abondance de *C. acnes* comme vu précédemment (fig. 2), favorisant la colonisation par *S. aureus*. Ce phénomène explique les poussées inflammatoires sous isotrétinoïne et soutient l'intérêt des dermocosmétiques à visée de maintien d'un microbiote cutané équilibré [42].

Conclusions et perspectives

Nous venons de voir le rôle du microbiote dans le maintien de la barrière

I Revues générales

cutanée ainsi que l'impact des traitements de l'acné sur le microbiote. Globalement, cet article souligne l'importance des dermocosmétiques dans l'acné en trois points :

– leur effet synergique avec les traitements contre l'acné (augmentation de l'efficacité) ;

– la prise en charge des effets indésirables induits par les traitements de l'acné (augmentation de l'observance) ;

– le maintien de l'efficacité clinique des traitements en prévenant le développement de nouvelles lésions.

Ces éléments suggèrent l'intérêt d'accompagner la prescription du dermatologue avec des soins dermocosmétiques afin d'aider à la restauration du microbiote cutané : un gel nettoyant qui respecte le microbiote avec un pH aux alentours de 5 et, le matin, une crème hydratante qui aide également à rééquilibrer ce microbiome.

Les thérapies modulant le microbiote cutané représentent des pistes prometteuses pour de futurs traitements. À l'échelle des sous-types bactériens, il a été décrit que la restauration d'un équilibre entre les phylotypes de *C. acnes* représentait un espoir de traitement. Les traitements de demain pourront se baser sur la restauration d'un microbiote équilibré et consisteront à enrichir le microbiote des patients atteints d'acné avec des phylotypes différents du phylotype IA1, c'est-à-dire les phylotypes IA2, IB, IC, II et III. Actuellement, cette hypothèse fait l'objet d'essais cliniques ayant débouché sur de récentes études [43].

L'histoire et l'implication du microbiote cutané dans les dermatoses inflammatoires évoluent constamment au fur et à mesure des progrès de la recherche. De très récentes études parlent notamment de "transplantation de microbiote cutané" [44], sur le même principe que la transplantation de microbiote fécal, comme d'un traitement d'avenir pour certaines dermatoses inflammatoires telles que l'acné [45].

BIBLIOGRAPHIE

- BHATE K, WILLIAMS HC. *Br J Dermatol*, 2013;168:474-485.
- FINDLEY K, GRICE EA *et al. PLoS Pathog*, 2014;10:e1004436.
- GALLO RL, NAKATSUJI T *et al. J Invest Dermatol*, 2011;131:1974-1980.
- YAMAZAKI Y, NAKAMURA Y, NÚÑEZ G *et al. Allergol Int*, 2017;66:539-544.
- CHEN YE, FISCHBACH MA, BELKAID Y *et al. Nature*, 2018;553:427-436.
- EGERT M, SIMMERING R, RIEDEL CU. *Clin Pharmacol Ther*, 2017;102:62-69.
- HACARD F, NOSBAUM A, HUYNH VA *et al. Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:S13-S17.
- ROJAS C, GÁLVEZ-JIRÓN F, DE SOLMINIHAC J *et al. J Immunol Res*, 2022;2022:6274265.
- DRÉNO B, DAGNELIE MA, KHAMMARI A *et al. Am J Clin Dermatol*, 2020;21(Suppl 1):18-24.
- DRÉNO B, MARTIN R, MOYAL D *et al. Exp Dermatol*, 2017;26:798-803.
- BEK-THOMSEN M, LOMHOLT H, KILIAN M. *J Clin Microbiol*, 2008;46:3355-3360.
- DAGNELIE MA, CORVEC S, SAINT-JEAN M *et al. Acta Derm Venereol*, 2018;98:262-267.
- BARNARD E, LIU J, YANKOVA E *et al. Sci Rep*, 2016;6:31968.
- PETERSEN RLW, SCHOLZ CFP, JENSEN A *et al. Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2017;7:37-45.
- DAGNELIE MA, MONTASSIER E, KHAMMARI A *et al. Exp Dermatol*, 2019;28:961-967.
- JOŃCZYK-MATYSIAK E, WEBER-DĄBROWSKA B, ŻACZEK M *et al. Front Microbiol*, 2017;8:164.
- FITZ-GIBBON S, TOMIDA S, CHIU BH *et al. J Invest Dermatol*, 2013;133:2152-2160.
- BARNARD E, NAGY I, HUNYADKÜRTI J *et al. J Clin Microbiol*, 2015;53:1149-1155.
- DAGNELIE MA, CORVEC S, SAINT-JEAN M *et al. J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:2340-2348.
- CHRISTENSEN GJM, SCHOLZ CFP, ENGHILD J *et al. BMC Genomics*, 2016;17:152.
- LAI Y, COGEN AL, RADEK KA *et al. J Invest Dermatol*, 2010;130:2211-2221.
- DAGNELIE MA, CORVEC S, TIMON-DAVID E *et al. Exp Dermatol*, 2022;31:406-412.
- PATANGIA DV, ANTHONY RYAN C, DEMPSEY E *et al. Microbiologyopen*, 2022;11:e1260.
- GRICE EA, KONG HH, RENAUD G *et al. Genome Res*, 2008;18:1043-1050.
- CHIEN AL, TSAI J, LEUNG S *et al. JAMA Dermatol*, 2019;155:425-434.
- PARK SY, KIM HS, LEE SH *et al. J Clin Med*, 2020;9:168.
- Kelhlälä HL, Aho VTE, Fyhrquist N *et al. Exp Dermatol*, 2018;27:30-36.
- THOMPSON KG, RAINER BM, ANTONESCU C *et al. Ann Dermatol*, 2020;32:21-30.
- McCoy WH, OTCHERE E, ROSA BA *et al. J Invest Dermatol*, 2019;139:732-735.
- COUGHLIN CC, SWINK SM, HORWINSKI J *et al. Pediatr Dermatol*, 2017;34:661-664.
- PAVLOVIC S, DANILTCHENKO M, TOBIN DJ *et al. J Invest Dermatol*, 2008;128:434-446.
- MIJOUIN L, HILLION M, RAMDANI Y *et al. PLoS One*, 2013;8:e78773.
- N'DIAYE A, MIJOUIN L, HILLION M *et al. Front Microbiol*, 2016;7:506.
- FRANCUZIK W, FRANKE K, SCHUMANN RR *et al. Acta Derm Venereol*, 2018;98:490-495.
- KAROGLAN A, PAETZOLD B, PEREIRA DE LIMA J *et al. Acta Derm Venereol*, 2019;99:1253-1257.
- AHLUWALIA J, BOROK J, HADDOCK ES *et al. Pediatr Dermatol*, 2019;36:200-206.
- ISODA K, SEKI T, INOUE Y *et al. J Dermatol*, 2015;42:181-188.
- JANG H, MATSUDA A, JUNG K *et al. J Invest Dermatol*, 2016;136:127-135.
- WOLF R, PARISH LC. *Clin Dermatol*, 2012;30:297-300.
- BLAAK J, STAIB P. *Curr Probl Dermatol*, 2018;54:132-142.
- MUSZER M, NOSZCZYŃSKA M, KASPERKIEWICZ K *et al. Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015;63:287-298.
- LAYTON A. *Dermatoendocrinol*, 2009;1:162-169.
- KAROGLAN A, PAETZOLD B, PEREIRA DE LIMA J *et al. Acta Derm Venereol*, 2019;99:1253-1257.
- CALLEWAERT C, KNÖDLSER N, KAROGLAN A *et al. Comput Struct Biotechnol J*, 2021;19:624-631.
- HVAS CL, DAHL JØRGENSEN SM, JØRGENSEN SP *et al. Gastroenterology*, 2019;156:1324-1332.e3.

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

Télécharger l'article
à partir du flashcode suivant



Revue générale

Actualités sur le prurit

RÉSUMÉ: Les circuits neuronaux du prurit commencent à être mieux compris, depuis les pruricepteurs dans la peau jusqu'aux zones cérébrales activées. Lorsqu'il devient chronique, le prurit s'autonomise du fait de la sensibilisation périphérique et centrale, avec un cercle vicieux prurit-grattage dont il est difficile de sortir.

En dehors des traitements étiologiques, les possibilités thérapeutiques sont limitées pour l'instant, mais de nouveaux traitements ciblant les récepteurs des cytokines Th2, les récepteurs des opioïdes, les récepteurs de la substance P, la phosphodiesterase 4 ou la voie JAK-STAT semblent particulièrement porteurs d'espoir.



L. MISERY

Centre expert français sur le prurit,
Service de Dermatologie, CHU de BREST.

Bien loin d'être un problème anecdotique, le prurit est une souffrance autant que la douleur. Il représente la principale plainte des patients en dermatologie. Au cours d'une semaine donnée, 30 % de la population ressentent un prurit et 10 % ont besoin d'un traitement [1]. Le retentissement est majeur sur le sommeil mais aussi sur l'apparence (avec les mouvements et les lésions de grattage), le bien-être psychologique et la vie sexuelle et affective. Ainsi, le prurit altère fortement la qualité de vie et représente un fardeau personnel et sociétal important. Il était mal compris jusqu'à ces dernières années et les effets des traitements restaient jusqu'à présent décevants [2].

Définitions

Le prurit n'a pas trouvé meilleure définition depuis la Renaissance que celle d'une sensation désagréable conduisant au besoin de se gratter [3], ce qui est toutefois une définition bien plus précise que celle de la douleur. Il ne faut pas confondre le prurit avec les picotements, les brûlures ou les fourmillements, autrement dit les paresthésies.

Ce n'est certainement pas une douleur *a minima*. En effet, le prurit est localisé uniquement à la peau et aux muqueuses malpighiennes, alors que les douleurs sont ubiquitaires. Le prurit induit une réaction de grattage, la douleur une tentative de retrait. Les effets de la chaleur et du froid sont opposés puisque le prurit est aggravé par la chaleur et calmé par le froid, tandis que la chaleur calme souvent la douleur, laquelle est aggravée par le froid.

Les effets des morphiniques sont totalement opposés : ils calment la douleur alors qu'ils exacerbent voire induisent le prurit, tout au moins par l'activation des récepteurs μ . Les traitements antalgiques n'ont aucun effet sur le prurit alors qu'ils apaisent la douleur. Quant aux antihistaminiques, ils n'ont aucun effet sur la douleur alors qu'ils peuvent atténuer le prurit. Enfin, les seuils d'activation sont bien différents, avec des stimuli minimes qui activent le prurit tandis que des stimuli moyens induisent les douleurs.

Physiopathologie

Il est très important de savoir qu'il existe des pruricepteurs, c'est-à-dire des termi-

I Revues générales

naisons nerveuses spécifiques du prurit qui sont situées dans l'épiderme mais surtout autour de la jonction dermoépidermique. Ces récepteurs sont des terminaisons nerveuses exprimant un certain nombre de molécules sensorielles parmi lesquelles les récepteurs de l'histamine, les récepteurs PAR-2, les récepteurs de la famille des TRP (comme TRPV1, TRPA1 ou TRPV3), les Mrgprs (récepteurs couplés à la protéine G liés au Mas), ainsi que des récepteurs de cytokines tels que le récepteur de l'interleukine 31 [4, 5]. Ces récepteurs interagissent avec des cellules de l'environnement comme les cellules dendritiques, les macrophages, les kératinocytes, les mastocytes ou les lymphocytes. Ils produisent des cytokines ou d'autres substances comme les enzymes qui vont pouvoir activer les récepteurs PAR-2.

La compréhension des mécanismes du prurit a été facilitée par la découverte de récepteurs tels que TRPV1, TRPV3, TRPM8 ou PIEZO2, qui sont des molécules importantes dans le prurit et plus généralement la perception sensorielle. Ces découvertes ont permis à David Julius et Ardem Patapoutian d'obtenir le prix Nobel de médecine et de physiologie en 2021 [6].

Les médiateurs du prurit sont très nombreux. Ainsi, il n'y a pas seulement l'histamine mais aussi beaucoup d'autres médiateurs comme les sérine-protéases, qui activent le récepteur PAR-2, ou des cytokines telles que l'interleukine 31 ou encore des neuromédiateurs comme la substance P [7, 8]. Tous ces médiateurs sont produits par les cellules de l'environnement des terminaisons nerveuses citées plus haut.

Nous avons pu montrer *in vitro* et *in vivo* qu'il existait des structures synaptiques entre les kératinocytes et les neurones [9]. Ces structures sont largement impliquées dans le prurit, ces terminaisons nerveuses formant des structures très similaires aux synapses dites "en passant" que l'on observe par ailleurs dans

le cerveau. Ces structures sont très fonctionnelles, elles expriment tous les marqueurs synaptiques comme la synaptophysine, la synaptotagmine ou la syntaxine. L'activation des kératinocytes conduit à celle des terminaisons nerveuses, lesquelles en retour vont libérer des neuromédiateurs et produire un influx nerveux.

Chez la souris, des études de biologie moléculaire ont mis en évidence trois sous-types de pruricepteurs [10] :

- le sous-type NP1 intervient dans le prurit mais aussi dans la douleur neuropathique, et il exprime en particulier Mrgprd, TRPA1 et Nav1.8/9;

- les récepteurs de type NP2 expriment en particulier MrgprA3, TRPV1 et TRPA1, et sont responsables du prurit le plus courant;

- les récepteurs de type NP3 expriment TRPV4 ou TRPC3 et sont responsables du prurit inflammatoire.

Ces trois sous-types existent probablement chez l'homme mais on peut aussi, de manière plus certaine, séparer les récepteurs histamino-dépendants des récepteurs histamino-indépendants. L'histamine active les récepteurs H1 ou H4 dans le premier cas, qui est minoritaire contrairement à ce que l'on pourrait imaginer mais qui explique la fréquente inefficacité des antihistaminiques. Lorsque les récepteurs histamino-indépendants sont activés, c'est essentiellement par les récepteurs des protéases (PAR-2) et éventuellement aussi les récepteurs de la famille TRP ou les récepteurs de cytokines Th2 (IL31, IL4, IL13, TSLP).

Ces deux sous-populations sont à l'origine de circuits différents depuis la peau jusqu'au cerveau. Un premier neurone suit les nerfs jusqu'aux ganglions paravertébraux puis la moelle épinière. Il relaye ensuite avec un deuxième neurone (toujours avec deux voies différentes) jusqu'au thalamus. Dans le cerveau, plusieurs zones sont ensuite activées avec en particulier le nucleus parabrachial, le locus coeruleus et le raphé magnus.

Les études en imagerie fonctionnelle montrent que les zones du cerveau impliquées dans le prurit sont multiples mais que les zones communes entre les circuits histamino-dépendants et les circuits histamino-indépendants sont assez limitées [11]. Au niveau cortical, cela concerne des zones aussi diverses que le cortex cingulaire antérieur, l'insula, les aires somesthésiques S1 et S2 et l'aire motrice (ce qui est une caractéristique du prurit puisque celui-ci est indissociable de l'idée de grattage) [12, 13].

En ce qui nous concerne, nous avons identifié trois matrices du prurit dans le cerveau grâce aux techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale [13].

■ La sensibilisation au prurit

Il est très important de comprendre le phénomène de la sensibilisation au prurit, semblable à la sensibilisation à la douleur [14]. En effet, la sensibilisation au prurit est responsable du prurit chronique (qui pérennise un prurit quelle que soit la cause initiale), de l'alloknésie (perception de sensations non prurigineuses comme étant prurigineuses), de l'hyperknésie (perception excessive du prurit) et éventuellement du prurigo. Cette sensibilisation est périphérique et centrale.

La sensibilisation périphérique consiste en une hyperexcitabilité des terminaisons nerveuses ainsi qu'en une hyperplasie de ces terminaisons au niveau de la peau. La sensibilisation centrale existe au niveau du cerveau, avec un cercle vicieux impliquant les zones cérébrales concernées par la mémorisation ou les troubles de l'humeur, et au niveau de la moelle épinière, avec une inhibition des circuits inhibiteurs physiologiques.

■ Le prurigo chronique

Le prurigo chronique est une maladie en soi définie par la présence [15] :

vous invitent à la retransmission **EN DIRECT**
du symposium organisé dans le cadre des **17^{es} JIRD**

Le PASI 100 à l'épreuve de la vraie vie

Vendredi 21 octobre 2022
de 12h45 à 13h45

Avec la participation des Drs :

- || Nathalie Quiles (Marseille)
- || Dominique Lons Danic (Paris)
- || Édouard Begon (Pontoise)



Cette retransmission sera accessible sur le site :
<https://lillypso.realites-dermatologiques.com>

La retransmission est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.



I Revues générales

- d'un prurit chronique depuis au moins 6 semaines ;
- d'antécédents et/ou de signes de grattage répétés ;
- de multiples lésions cutanées prurigineuses localisées ou généralisées (papules blanchâtres ou rosées, nodules et/ou plaques) ;
- d'une sensibilisation neuronale au prurit ;
- d'un cercle vicieux prurit-grattage (et le prurit initial peut être de n'importe quelle origine).

Au niveau international, nous avons réalisé un gros travail de définition et de classification de ce prurigo dont les définitions étaient souvent vagues et variables selon les pays [15-17]. Dès lors, on peut décrire cinq formes cliniques de prurigo chronique : le prurigo papuleux, le prurigo nodulaire, le prurigo ombiliqué, le prurigo en plaques et le prurigo linéaire.

■ Prise en charge du prurit

Nous avons aussi édité en 2012 des recommandations européennes pour le traitement du prurit chronique et, plus globalement, pour sa prise en charge [18]. Ces recommandations ont été actualisées en 2019 et sont disponibles en accès libre dans les *Acta Dermato-Venereologica* [19]. Elles sont à nouveau en cours d'actualisation.

Parmi les traitements du prurit, il convient de ne pas négliger le placebo. En effet, comme au cours de la douleur, l'effet placebo peut être important. Il a même été démontré par une méta-analyse, avec un ratio de 1,3 en faveur du placebo. Cet effet est donc loin d'être négligeable [20].

La prise en charge du prurit se fait en plusieurs étapes :

>>> Pour traiter un prurit au cours des dermatoses [21], il faut bien entendu traiter la dermatose initiale. Il faut éven-

POINTS FORTS

- Le prurit est une sensation bien différente de la douleur.
- Des circuits propres, depuis la peau jusqu'au cerveau, ont été découverts.
- Les voies histamino-dépendantes sont minoritaires.
- Le prurit chronique s'autonomise du fait de la sensibilisation au prurit.
- Une symptomatologie spécifique de cette sensibilisation est représentée par le prurigo, l'alloknésie et l'hyperknésie.
- Des recommandations internationales pour sa prise en charge sont disponibles.
- Les biothérapies ciblant les récepteurs des cytokines Th2, ainsi que des petites molécules ciblant les récepteurs des opioïdes ou de la substance P, la phosphodiesterase 4 ou la voie JAK-STAT constituent de nouvelles voies thérapeutiques prometteuses.

tuellement appliquer des émoullients, qui peuvent contenir des produits actifs sur le prurit comme l'urée, le glycérol, le camphre, le polidocanol, ou surtout le menthol ou le menthoxypropanediol.

>>> La deuxième étape consiste en l'administration d'un traitement systémique qui pourra commencer par des antihistaminiques, de préférence non sédatifs.

>>> Le troisième niveau de traitement est représenté par l'utilisation de la gabapentine et de la prégabaline, surtout lorsqu'il existe une composante neuropathique dans le prurit. En raison de mésusages, les conditions de prescription de la prégabaline sont désormais limitées en France, sur le modèle de celles des opiacés de niveau 3. On peut également utiliser des antagonistes des récepteurs μ des opiacés dont la prescription est au contraire très simple.

>>> Le quatrième niveau est représenté par les antidépresseurs ou les antagonistes de NK1, un récepteur de la substance P.

Les recommandations internationales de l'International Society of Atopic Dermatitis (ISAD) se sont focalisées sur le traitement du prurit et de la douleur cutanée au cours de la dermatite atopique [22]. Il faut bien entendu traiter la dermatite atopique, éventuellement utiliser des émoullients, respecter les principes généraux (ongles coupés court, ambiance fraîche, etc.), et faire appel à l'éducation thérapeutique et au soutien psychologique. Si cela ne suffit pas à améliorer le prurit et la douleur cutanée, il convient alors d'envisager un traitement par ciclosporine, dupilumab, némolizumab, antidépresseur, inhibiteur de JAK, anti-NK1 ou agoniste des récepteurs κ des opiacés. Pour la douleur, il ne faut pas hésiter à utiliser les antalgiques habituels, voire des gabapentinoïdes, des antidépresseurs ou des inhibiteurs de JAK.

Plus récemment, l'International Forum for the Study of Itch (IFSI) a édité des recommandations pour le traitement du prurigo chronique [23] :

– un premier niveau utilise les inhibiteurs topiques de la calcineurine ou des dermocorticoïdes ;

– le deuxième niveau est représenté par la capsaïcine topique, les corticoïdes intralésionnels ou la photothérapie ;
 – le troisième niveau consiste en la gabapentine ou la prégabaline, ou bien les antidépresseurs si le prurit est plutôt d'allure neuropathique. Si ce prurit est plutôt d'allure inflammatoire, il vaut mieux utiliser la ciclosporine ou le méthotrexate ;
 – le quatrième niveau est représenté par les antagonistes de récepteurs NK1, les antagonistes des récepteurs μ , le dupilumab, le némolizumab et éventuellement la thalidomide.

■ Perspectives thérapeutiques

Nous sommes à un tournant très prometteur car la recherche physiopathologique a été très active au cours de ces dernières années, ce qui a permis de mettre en évidence un grand nombre de pistes thérapeutiques [10, 24].

Ainsi, l'étude des récepteurs de l'IL31 a montré qu'il s'agit d'une piste thérapeutique très intéressante avec le némolizumab ou le vixerilumab. Les récepteurs des interleukines 4 et 13 peuvent être ciblés par le dupilumab, le tralokinumab ou le lébrikizumab. Les récepteurs NK1 peuvent se lier à l'aprépitant, au serlopitant ou au tradipitant. Le prurit peut être inhibé par le menthol et ses dérivés quand ceux-ci se lient à TRPM8. La capsaïcine peut activer TRPV1, induisant des sensations désagréables mais devenant inhibitrice après quelques jours.

Il est aussi possible d'utiliser des antagonistes des récepteurs des cannabinoïdes. Le tézépélumab est un inhibiteur du récepteur de la TSLP. Des inhibiteurs de JAK tels que le baricitinib, l'abrocitinib, l'upadacitinib, le ruxolitinib ou le delgocitinib peuvent également être intéressants. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 comme l'aprémilast ou le crisaborole pourraient avoir une place de choix. Les antagonistes des récep-

teurs μ et des opiacés comme la naloxone ou la naltrexone ont leur place mais ce sont plutôt les agonistes de récepteurs κ des opiacés, comme la nalfurafine, la nalbuphine ou la difélikéfaline, qui semblent prometteurs.

■ Dernières actualités

Des études ont montré que des interventions non pharmacologiques pouvaient être utilisées. Nous avons été très surpris des résultats impressionnants d'une musicothérapie protocolisée par rapport à l'usage des émoullients [25].

La nalfurafine est commercialisée au Japon dans le traitement du prurit urémique, avec des effets favorables même s'ils diffèrent peu du placebo. La nalbuphine semble avoir des effets plus intéressants [26]. Quant à la difélikéfaline, elle a montré des résultats spectaculaires dans le prurit lié à la maladie rénale chronique chez le patient hémodialysé par rapport au placebo par voie intraveineuse [27] et vient d'être autorisée en accès précoce sous le nom de Kapruvia®.

Concernant le traitement du prurigo nodulaire (synonyme américain du terme européen "prurigo chronique"), le serlopitant a montré des effets intéressants, avec une assez bonne tolérance, même s'ils restent trop modestes [28]. Les effets du némolizumab sont bien

plus spectaculaires, avec une très nette différence par rapport au placebo [29], des essais de phase III suivant actuellement cet essai de phase II. Plusieurs études, dont une française [30], ont montré de manière rétrospective l'intérêt du dupilumab dans le prurigo nodulaire et les résultats des études prospectives devraient très prochainement être publiés.

L'association France Prurigo Nodulaire (AFPN) a été créée en 2019. Elle est présidée par le Dr Christine Patras de Campaigno. Elle peut être contactée via son site internet (<http://www.franceprurigonodulaire.com/>), son adresse e-mail (prurigonodulaire@gmail.com) ou sa page Facebook (www.facebook.com/prurigonodulaire/).

■ Conclusion

Mettre en place une prise en charge efficace du prurit est un enjeu de santé publique majeur. Les possibilités actuelles sont limitées mais les perspectives thérapeutiques se sont multipliées (**tableau I**). Nous devons probablement créer un réseau de centres antiprurit multidisciplinaires, en nous inspirant des centres antidouleur comme nous l'avons fait à Brest. C'est d'ailleurs le souhait de la Société Française de Dermatologie et cela a été clairement indiqué dans le *Livre blanc de la dermatologie*.

	Actuels	Futurs
Topiques	Placebo Tacrolimus Menthoxypropanediol Capsaïcine Autres antiprurigineux	Anti-JAK Anti-PDE4
Systémiques	Placebo Antihistaminiques Gabapentinoïdes Antagonistes de μ Ciclosporine Antidépresseurs	Nouveaux antagonistes de μ Kappa-agonistes Anti-NK1 Anti-IL31 Anti-IL4/13

Tableau I : Traitements actuels et futurs spécifiques du prurit (à ajouter au traitement étiologique s'il est possible, ainsi qu'aux thérapies non médicamenteuses).

I Revues générales

BIBLIOGRAPHIE

1. MISERY L, RAHHALI N, DUHAMEL A *et al.* Epidemiology of pruritus in France. *Acta Derm Venereol*, 2012;92:541-542.
2. MISERY L, STÄNDER S. Pruritus. London. Springer, 2017.
3. HAFENREFFER S. Nosodochium, in quo cutis, eique adhaerentium partium, affectus omnes, singulari methodo, et cognoscendi et curandi fidelissime traduntur Kühnen, reipubl ibid typogr & biblopolae. Ulm. Typis & expensis Balthasar, 1660.
4. MISERY L, BRENAUT E, LE GARREC R *et al.* Neuropathic pruritus. *Nat Rev Neurol*, 2014;10:408-416.
5. LIU T, JI RR. New insights into the mechanisms of itch: are pain and itch controlled by distinct mechanisms? *Pflugers Arch*, 2013;465:1671-1685.
6. GOUIN O, MISERY L. Prix Nobel 2021: comment des signaux physiques peuvent être traduits en influx nerveux. *Rev Prat*, 2022;72:227-229.
7. JI RR. Neuroimmune interactions in itch: Do chronic itch, chronic pain, and chronic cough share similar mechanisms? *Pulm Pharmacol Ther*, 2015;35:81-86.
8. MOLLANAZAR NK, SMITH PK, YOSIPOVITCH G. Mediators of Chronic Pruritus in Atopic Dermatitis: Getting the Itch Out?. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016; 51:263-292.
9. TALAGAS M, LEBONVALLET N, LESCHIERA R *et al.* Keratinocytes Communicate with Sensory Neurons via Synaptic-like Contacts. *Ann Neurol*, 2020; 88:1205-1219.
10. MISERY L, BRENAUT E, PIERRE O, LE GARREC R *et al.* Chronic itch: emerging treatments following new research concepts. *Br J Pharmacol*, 2021;178:4775-4791.
11. PAPOIU AD, COGHILL RC, KRAFT RA *et al.* A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *Neuroimage*, 2012;59:3611-3623.
12. YOSIPOVITCH G, ROSEN JD, HASHIMOTO T. Itch: From mechanism to (novel) therapeutic approaches. *J Allergy Clin Immunol*, 2018;142:1375-1390.
13. NAJAFI P, CARRÉ JL, BEN SALEM D *et al.* Central Mechanisms of Itch: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Neuroradiol*, 2020;47:450-457.
14. AKIYAMA T, CARSTENS E. Neural processing of itch. *Neuroscience*, 2013;250: 697-714.
15. PEREIRA MP, STEINKE S, ZEIDLER C *et al.* European Academy of Dermatology and Venereology European Prurigo Project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1059-1065.
16. PEREIRA MP, STÄNDER S. Assessment of severity and burden of pruritus. *Allergol Int*, 2017;66:3-7.
17. PEREIRA MP, ZEIDLER C, NAU T, BOBKO S *et al.* Position Statement: Linear prurigo is a subtype of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33:263-266.
18. WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, DARSOW U *et al.* European guideline on chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2012;92: 563-581.
19. WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, DALGARD FJ *et al.* European S2k Guideline on Chronic Pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2019;99:469-506.
20. VAN LAARHOVEN AIM, VAN DER SMAN-MAURIKS IM, DONDEERS ART *et al.* Placebo effects on itch: a meta-analysis of clinical trials of patients with dermatological conditions. *J Invest Dermatol*, 2015;135:1234-1243.
21. ZEIDLER C, PEREIRA MP, HUET F *et al.* Pruritus in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Front Immunol*, 2019;10:1303.
22. MISERY L, BELLONI FORTINA A, EL HACHEM M *et al.* A position paper on the management of itch and pain in atopic dermatitis from the International Society of Atopic Dermatitis (ISAD)/ Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED) task-force. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:787-796.
23. STÄNDER S, PEREIRA MP, BERGER T *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch*, 2020;5:e42.
24. KIM BS. The translational revolution of itch. *Neuron*, 2022;110:2209-2214.
25. DEMIRTAS S, HOUSSAIS C, TANNIOU J *et al.* Effectiveness of a music intervention on pruritus: an open randomized prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:1280-1285.
26. MATHUR VS, KUMAR J, CRAWFORD PW *et al.* A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Nalbuphine ER Tablets for Uremic Pruritus. *Am J Nephrol*, 2017;46: 450-458.
27. FISHBANE S, JAMAL A, MUNERA C *et al.* A Phase 3 Trial of Difelikefalin in Hemodialysis Patients with Pruritus. *N Engl J Med*, 2020;382:222-232.
28. STÄNDER S, KWON P, HIRMAN J *et al.* Serlopitant reduced pruritus in patients with prurigo nodularis in a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2019;80:1395-1402.
29. STÄNDER S, YOSIPOVITCH G, LEGAT FJ *et al.* Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N Engl J Med*, 2020;382:706-716.
30. CALUGAREANU A, JACHET M, TAUBER M *et al.* Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e74-e76.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêt suivants: AbbVie, Almirall, Amgen, AstraZeneca, BASF, Bayer, Beiersdorf, Bioderma, Biogen, Clexio, Clarins, Dermira, Expanscience, Galderma, Gilbert, GSK, Incyte, Intercept, Johnson & Johnson, Kiniksa, L'Oréal, Leo, Lilly, Menlo, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Sanofi, Trevi, UCB, Uriage, Vifor.

Actualités RESO

Qu'attendre des JAK inhibiteurs dans la pelade ?

D'après la communication RESO du Dr Pierre-André Bécherel

Hôpital Privé d'Antony, ANTONY.

Beaucoup ! L'arrivée des JAK inhibiteurs (JAKi) est porteuse d'espoir pour les formes sévères de pelade, difficiles à vivre comme à traiter. Une étude italienne n'indiquet-elle pas la persistance de plaques actives à long terme chez 1 patient sur 3 ayant 25 à 50 % du scalp atteint, avec pour 1/3 d'entre eux la menace d'une évolution vers une forme décalvante ou universelle ? [1]. Voici les repères actuels sur le baricitinib, anti-JAK1 et JAK2, dont l'étude est la plus avancée dans cette pathologie.

1. Double cible du baricitinib dans l'alopecia areata

Le baricitinib (BARI) agit principalement en inhibant 2 voies de la boucle inflammatoire impliquée dans la pelade :

- au niveau de la cellule épithéliale folliculaire, il s'oppose à l'action agressive de l'INF α libéré par les lymphocytes CD8 ;
- au niveau des CD8, il contrecarre l'action stimulatrice de l'IL15, relayée par la cellule folliculaire (fig. 1) [2].

2. Une évaluation reproductible grâce au SALT

Le SALT (*Severity of Alopecia Tool*) est l'outil d'évaluation de la pelade dans les essais cliniques, rapide à utiliser et doté d'une excellente reproductibilité (fig. 2) [3].

3. Une grande avancée, encore quelques zones d'ombre

Deux essais de phase III ont évalué le BARI *per os* aux posologies de 2 et 4 mg *versus* placebo (PBO) chez des patients atteints de pelade sévère à très sévère, pendant 36 semaines [2].

Le principal critère de jugement était l'obtention d'un score SALT ≤ 10 à S36. Les pourcentages observés sont les suivants :

- BRAVE-AA1 : 13 % pour BARI 2 mg (n = 184), 27,9 % pour BARI 4 mg (n = 281) et 4,1 % pour PBO (n = 189) ;
- BRAVE-AA2 : 12 % pour BARI 2 mg (n = 156), 25,6 % pour BARI 4 mg (n = 234) et 1 % pour PBO (n = 156).

En ce qui concerne la tolérance, les effets indésirables ont été pour BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2, respectivement :

- acné : 5,5 % et 5,8 % pour 2 mg ; 5,7 % et 4,7 % pour 4 mg ;
- augmentation des CPK : 1,6 % et 0 % pour 2 mg ; 5,7 % et 3 % pour 4 mg ;
- LDL cholestérol ≥ 130 mg/dL : 20,5 % et 24,8 % pour 2 mg ; 27,7 % et 30,3 % pour 4 mg ;
- HDL cholestérol ≥ 60 mg/dL : 42,3 % et 35,6 % pour 2 mg ; 41,7 % et 43 % pour 4 mg.

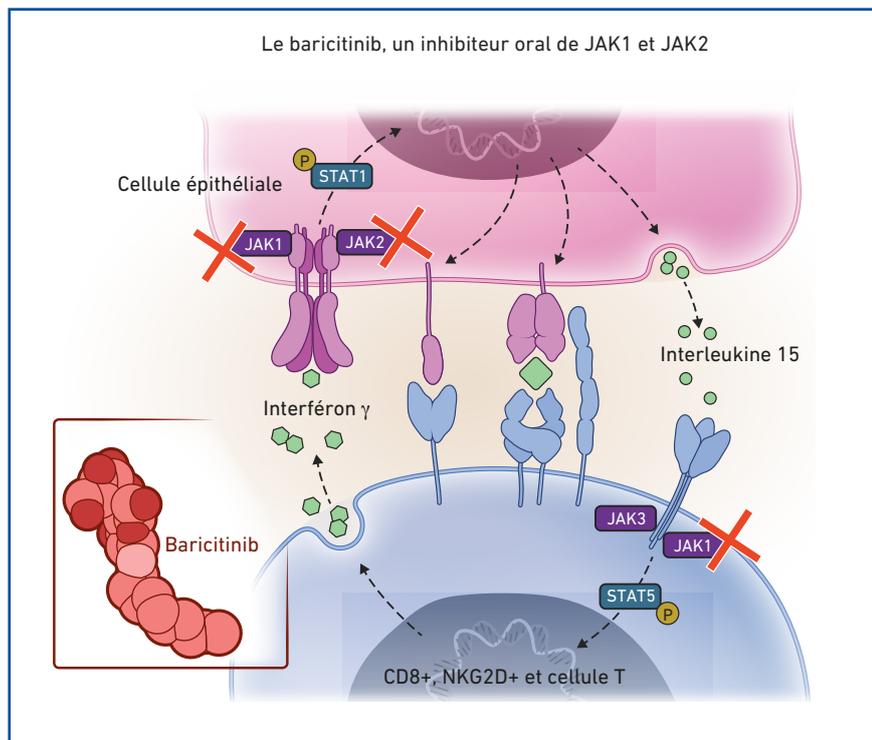


Fig. 1 : Mécanisme inhibiteur du baricitinib sur la boucle inflammatoire active dans la pelade.

Actualités RESO

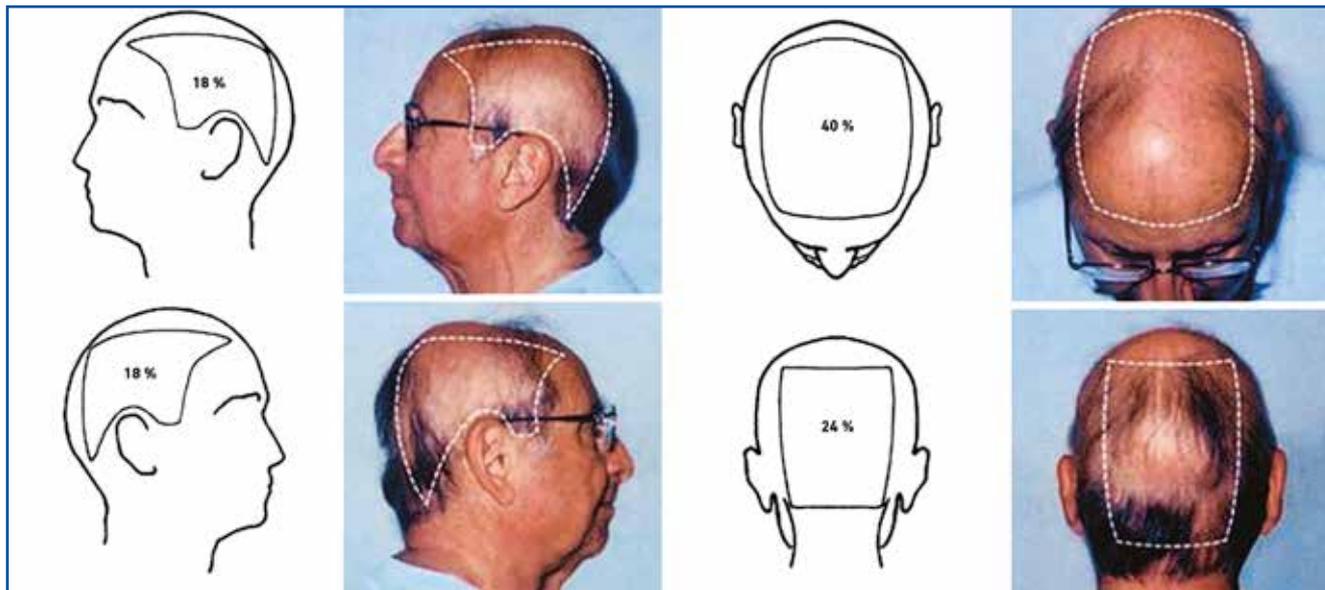


Fig. 2 : Aide visuelle pour le calcul du score SALT.

À ce stade d'évaluation, les messages intermédiaires sur l'efficacité du BARI sont les suivants :

- résultats supérieurs à tous les traitements antérieurs ;
- efficacité dose-dépendante (4 mg > 2 mg), à évaluer tous les 3 mois ;
- augmentation de la posologie en cas de repousse insuffisante ;
- repousse presque complète en 6 à 9 mois ;
- réponse possible même pour une pelade très sévère ;
- efficacité moins bonne pour les cils, les sourcils et les pelades anciennes ;
- phase de maintenance à prévoir, avec diminution après 8 à 12 mois en raison d'une rechute fréquente à l'arrêt.

L'étude de la tolérance se poursuit. Une relecture des effets secondaires des JAKi par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament est en cours après observation d'effets indésirables cardiovasculaires chez des patients traités pour une pathologie rhumatologique (thrombose et embolie pulmonaire sous tofacitinib).

En plus du BARI, d'autres anti-JAK sont à l'essai *per os* dans les pelades sévères à très sévères avec des résultats prometteurs : le CTP-543 (anti-JAK1 et JAK2), le ritlécitinib (anti-JAK3 et TEC) et le brépocitinib (anti-TYK2 et JAK1).

BIBLIOGRAPHIE

1. TOSTI A, BELLAVISTA S, IORIZZO M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:438-441.
2. MESSENGER A, MATTHEW H. Baricitinib in alopecia areata. *N Engl J Med*, 2022; 18:751-752.
3. OLSEN EA, HORDINSKY MK, PRICE VH *et al.* Alopecia areata investigational assessment guidelines – Part II. *J Am Acad Dermatol*, 2004;51:440-447.

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

NOUVEAU

Traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte

Tolak est susceptible d'être une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples dans cette indication. Sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport aux autres alternatives disponibles.¹

TOLAK[®]

Fluorouracile **4%**
Crème

Kératoses actiniques :
il y a celles que vous voyez
et celles que vous ne voyez pas...

**TRAITER TÔT,
AU-DELÀ DES
LÉSIONS VISIBLES**

- Nouvelle formulation topique du 5-FU à 1 application par jour
- Révèle et traite les lésions non visibles du champ de cancérisation²



Pour une information complète, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit sur le répertoire des spécialités pharmaceutiques en flashant ce QR Code ou directement sur le site internet : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>

Conditions de prescription et de délivrance : Liste I. Remb. Séc. Soc. 15%. Agréé collect. Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

1. HAS. Avis de CT Tolak 40 mg/g, crème du 21 octobre 2020.

2. RCP relatif à la crème TOLAK 5-FU 4%