Mensuel
Mars 2023
Cahier 1

réalités

n° 319

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Photothérapie : quelle place en 2023 ?

Pelade et JAK inhibiteurs

Peau et tabac (1re partie) : psoriasis, hidradénite suppurée et maladie de Buerger

Actualités dans la maladie de Kawasaki

Allergies aux allergènes végétaux non polliniques

Attention à l'érosion des réflexes !

www.realites-dermatologiques.com
La FMC du dermatologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

réalités

Thérapeutiques en
DERMATO-VÉNÉROLOGIE

COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr J.-B. Monfort

CONSEILLER À LA RÉDACTION

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, A. Oudry

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est éditée 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 : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1er trimestre 2023

Sommaire

Mars 2023

n° 319

Cahier 1

Revues générales

4 **Photothérapie : quelle place en 2023 ?**
C. Comte

11 **Pelade et JAK inhibiteurs**
P.-A. Becherel

18 **Peau et tabac (1re partie) : psoriasis, hidradénite suppurée et maladie de Buerger**
C. Velter

22 **Actualités dans la maladie de Kawasaki**
I. Koné-Paut

27 **Allergies aux allergènes végétaux non polliniques**
G. Dutau

Peau et médecine légale

34 **Attention à l'érosion des réflexes !**
S. Kornfeld-Lecanu

Un bulletin d'abonnement est en page 21.

Image de couverture :
©Subbotina Anna@shutterstock.com

Retenez dès aujourd'hui les dates des

18es JRD

NOUVEAU LIEU

CNIT Forest
Paris-La Défense

Jeudi 19 octobre 2023

Cancérologie cutanée

Présidente : Pr Caroline Robert

Vendredi 20 octobre 2023

Allergies cutanées et environnement

Présidente : Pr Annick Barbaud

www.realites-dermatologiques.com

Revues générales

Photothérapie : quelle place en 2023 ?

RÉSUMÉ : Malgré le développement de nouvelles options thérapeutiques, la photothérapie reste un pan indispensable de la dermatologie pour de nombreuses indications.
Dans le vitiligo, elle est indispensable à la repigmentation, même avec les nouvelles biothérapies. Dans le lichen plan, elle offre un meilleur rapport bénéfice/risque que la corticothérapie générale. Dans la pelade, elle obtient des résultats comparables aux nouvelles biothérapies et pourrait leur être adjointe. Dans les lymphomes cutanés superficiels, son rapport bénéfice/risque est excellent. De même, elle obtient souvent un succès dans certains lymphomes cutanés en cas de contre-indication ou d'échec des autres options thérapeutiques. Dans la désensibilisation des lucites et urticaires solaires, elle permet une réelle amélioration de la qualité de vie en évitant le recours aux médicaments ou en cas d'échec thérapeutique. Dans l'eczéma, elle reste une bonne option de traitement systémique de premier recours. Dans le psoriasis, elle est une indication de premier recours en raison de son coût inférieur à celui des biothérapies. Enfin, elle reste la seule option pour de nombreuses dermatoses rares et doit rester disponible pour notre spécialité.

C. COMTE
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Depuis quelques années, de nombreuses thérapies ciblées voient le jour dans des dermatoses inflammatoires habituellement traitées par photothérapie. N'aurions-nous plus besoin de la photothérapie ? Au contraire, elle reste à ce jour indispensable, et ce pour de multiples raisons :
– économiques tout d'abord, puisque la photothérapie coûte bien moins cher que les biothérapies, même biosimilaires ;
– pour l'accompagnement global de patients souffrant de maladies chroniques, puisque ce traitement permet un contact régulier avec l'équipe médicale et paramédicale, source de soutien pour le patient.

Enfin, la photothérapie reste indispensable dans de nombreuses indications et fait aussi bien (pour moins cher) dans de nombreuses autres.

Psoriasis

Le psoriasis était une indication phare de la photothérapie et les dernières thérapies ciblées disponibles ont dépassé en efficacité cette dernière. Rappelons que la PUVA (psoralène + UVA) obtient un PASI 75 chez 73 % des patients, les UVBTL01 chez 68 % [1] et la re-PUVA chez 100 % des patients [2]. Ainsi, la photothérapie est plus efficace que les premières biothérapies : étanercept, infliximab, aléfacept, ustékinumab, éfalizumab, adalimumab. En termes de qualité de vie, malgré les déplacements pluri-hebdomadaires demandés, l'amélioration est aussi – voire plus – satisfaisante avec la photothérapie [3].

Cependant, les dernières thérapies ciblées, notamment contre l'IL17 et l'IL23, obtiennent des améliorations de PASI supérieures à la photothérapie (par exemple, l'ixékizumab obtient environ 90 % de PASI 75).

1. Rapport bénéfice/risque

Le risque imputé à la photothérapie est celui de la carcinogénicité, qui a été bien démontré pour la PUVA mais n'est actuellement pas mis en évidence pour les UVBTL01 [4], qui ont un excellent profil de tolérance à condition de res-

pecter les limites à leur utilisation. Concernant les thérapies ciblées, avec un *screening* correct des patients, les effets secondaires et le profil de sécurité des biologiques sont bons, notamment par rapport aux autres traitements systémiques. Cependant, les données au long cours sont faibles.

Les anti-TNF ont été associés à un risqué plus élevé de tuberculose, d'hépatite B, de lymphome et autres néoplasies, tandis que les anti-IL17 ont montré un risque augmenté d'induction ou d'exacerbation de maladies inflammatoires intestinales, un risque augmenté de candidoses muco-cutanées et d'infections graves : +0,4 % par rapport au placebo (0,5 %). Il existe un risque discuté de dépression et de suicide avec le brodalumab. Citons encore le risque d'anaphylaxie (rare), les réactions aux sites d'injection, les arthralgies, mais aussi les nausées, vomissements, diarrhées, douleurs oropharyngées, fatigue, neutropénie.

Pour les anti-IL23, les risques sont les suivants : infections des voies aériennes supérieures (13 %), dermatophyties, céphalées, prurit, fatigue. Pour minimiser ces risques, il est nécessaire de réaliser un bilan pré-initiation répété à intervalles réguliers (NFP, bilan hépatique, sérologie hépatite, dépistage régulier de la tuberculose…).

2. Le coût

Une photothérapie de 20 à 30 séances coûte entre 400 et 600 €. Les molécules biosimilaires (anti-TNα) coûtent autour de 6 000 €/an, les thérapies ciblées les plus efficaces entre 12 000 et 22 000 € par an, répétées sur plusieurs années car elles ont vocation à ne pas s'interrompre.

3. Conclusion

La photothérapie a encore toute sa place en première intention dans le traitement du psoriasis pour des raisons économiques. En effet, chez environ 70 % des patients, elle obtiendra des résultats équivalents aux biothérapies pour un coût au minimum 10 fois inférieur, voire 20 fois inférieur quand on compare aux molécules les plus récentes. Elle garde également une place de choix en cas de psoriasis de la femme enceinte, car elle représente l'alternative avec le moins d'effets secondaires potentiels pendant cette période [5].

Dermatite atopique

L'étude européenne TREAT-DA [6] a montré qu'en 2020, le traitement systémique prescrit dans 85 % des cas en Europe était la photothérapie UVBTL01, suivie de la ciclosporine puis du méthotrexate (qui n'a pas actuellement l'AMM dans la dermatite atopique).

Les thérapies ciblées ayant l'AMM en France aujourd'hui sont les anticorps monoclonaux (dupilumab, tralokinumab [non remboursé]) et les anti-JAK (baricitinib, upadacitinib [non remboursé]).

1. Efficacité

Il existe peu d'articles comparatifs prenant en compte les mêmes critères. On peut relever cependant que les UVBTL01 permettent l'obtention d'un score EASI 50 chez 80 % des patients et un blanchiment (EASI 100) chez 40 %, en 10 semaines [7]. Le dupilumab, lorsqu'il est évalué seul (sans dermocorticoïdes), obtient un score EASI 75 chez 50 % des patients à 16 semaines. Le baricitinib obtient un score EASI 75 chez 48 % des patients à 16 semaines.

2. Rapport bénéfice/risque

Le dupilumab peut entraîner des conjonctivites dans 26 % des cas, une hyperéosinophilie, un érythème cervico-facial, des réactions aux points d'injection, une alopécie ou un psoriasis induit. Le baricitinib provoque fréquemment (ou très fréquemment) des infections des voies aériennes supérieures (pneumopathies), un zona ou des infections à herpès virus, une gastro-entérite, des infections urinaires, une thrombocytose, une hypercholestérolémie, des céphalées, des douleurs abdominales, une cytolyse hépatique (ASAT > 3N), de l'acné et une élévation des CPK > 5N.

3. Conclusion

L'efficacité de la photothérapie est globalement comparable à celle des molécules actuelles, pour un coût inférieur. À noter que la photothérapie UVA1 ou la PUVA localisée sont également d'une grande efficacité dans l'eczéma chronique des mains et la dishydrose (***fig. 1***).

Prurit

Dans une étude sur le prurigo nodulaire menée chez 70 patients [8], le nemolizumab fait passer l'EVA (échelle visuelle analogique) prurit de 8,5 à 4,5 à 4 semaines. Une étude portant sur le même effectif de prurigos idiopathiques traités par UVBTL01 [9] retrouve une amélioration complète (EVA prurit = 0) chez plus de 70 % des patients sans qu'aucun effet secondaire ne soit rapporté.

L'effet de la photothérapie dans les prurits est assez rapide, en général aux alentours de la 8e séance (soit 3 semaines). Une étude portant exclusivement sur les prurigos nodulaires chez 44 patients [10] obtenait une réduction du prurit supérieure ou égale à 75 % chez 55 % des patients.

En pratique, la photothérapie est un traitement efficace du prurit trop souvent ignoré et qui peut être associé à d'autres traitements.

Vitiligo

Une méta-analyse de 35 études incluant 1 428 patients atteints de vitiligo a été

Revues générales

Fig. 1 : Eczéma du dos avant et après photothérapie (© C. Comte).

publiée en 2017 [11]. La photothérapie UVBTL01 a permis une repigmentation supérieure à 25 % chez 62-75 % des patients selon les études, supérieure à 75 % chez 13 à 36 % d'entre eux. Les zones de meilleur pronostic sont le visage, le cou et le tronc ; les zones de mauvais pronostic sont les extrémités et les muqueuses (***fig. 2***).

Fig. 2 : Vitiligo du visage avant et après 45 séances de photothérapie UVBTL01 (© C. Comte).

Vitiligo segmentaire de l'enfant

Dans cette indication, qui avait la réputation d'être résistante au traitement, une étude rétrospective menée sur 26 enfants traités par laser Excimer (faisceau monochromatique de longueur d'onde 208 nm comme les UVB permettant une irradiation plus focale) entre 2016 et 2018 a été publiée en 2020 [12]. Une réponse excellente (> 75 %) était notée dans 65 % des cas et une réponse de 50-75 % dans 8 % des cas. Il faut donc penser à proposer ce traitement le plus précocement possible, le taux de réponse étant directement lié à l'ancienneté du vitiligo (les résultats sont meilleurs si le traitement est instauré dans les 6 premiers mois).

1. Risques liés au laser Excimer

Une équipe coréenne a étudié 5 052 patients porteurs de vitiligo traités de 2009 à 2016 : la comparaison entre les groupes ayant reçu de faibles doses et de fortes doses (> 100 séances) ne montrait pas d'augmentation du risque de mélanome, ni de carcinomes ou de kératoses actiniques.

2. En pratique [12]

>>> La photothérapie reste indispensable à la repigmentation. Elle doit, pour conserver une efficacité optimale, être associée au tacrolimus topique 0,1 % (hors AMM) appliqué matin et soir (appliquer le produit après la séance), en débutant à la dose de 0,2 J/cm^2 d'UVBTL01 pour tous les phototypes (afin d'éviter la phototoxicité). L'augmentation des doses se fait jusqu'à obtention d'un érythème rosé (max : 1,5 J/cm^2 pour le visage, 3 J/cm^2 pour le corps), au rythme de 2 à 3 séances/semaine.

En cas de non-réponse immédiate, le traitement devra être prolongé au minimum 6 mois (72 séances) en raison de profils de patients long répondeurs. Une fois la repigmentation obtenue, il est préférable d'effectuer un traitement d'entretien ou phase de consolidation, à raison de 2 fois par semaine pendant un mois, puis 1 fois par semaine pendant 1 mois, puis 1 fois toutes les 2 semaines les 3^e et 4^e mois. Ensuite, l'arrêt se fera en l'absence de rechute. Cette décroissance progressive permet d'identifier les patients à risque de rechute.

>>> Pour les phototypes supérieurs IV à VI, il n'y a aucune dose maximale cumulée plafond (recommandations du groupe de travail sur le vitiligo, JAAD 2017 [13]). En ce qui concerne les phototypes I à III, il n'y a malheureusement pas de recommandations fiables à ce jour.

À noter : le vitiligo des paupières peut être traité par photothérapie UVBTL01, les UVB ne pénétrant pas l'épaisseur des paupières. Le patient ne porte pas de coques de photoprotection mais ferme les yeux en cabine.

Lichen plan

Une méta-analyse de 16 études, dont 11 essais contrôlés, a été réalisée en 2016 [14]. La photothérapie UVBTL01 était équivalente à la PUVA, supérieure à la prednisolone faible dose pendant 6 semaines, qui était elle-même supérieure à l'énoxaparine.

metvixia®

aminolévulinate de méthyle Crème 168 mg/g

INDIQUÉ CHEZ LES ADULTES : • Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. • Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. • Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

NOUVEAU MODE D'ADMINISTRATION

A vos marques *appliquez...*

Liste 1 • **Tube :** 2g • **PPTTC :** 179,01€ • **Remb.Sec.Soc :** 65% • **Agréé collectivité**

Après ouverture, à conserver au réfrigérateur (entre 2°c et 8°c) maximum 28 jours

GS TERRES DU SUD - 22/01/690828804/PM/001 PDT209F

Place de Metvixia dans la Stratégie Thérapeutique* :

• Kératoses actiniques : traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou nonhyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. • Carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc, des membres et du cou : traitement de seconde intention lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. • Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés : traitement de seconde intention, lorsque la chirurgie est impossible en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

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

© 2022 Galderma - Tous les droits sont réservés. Tous les éléments contenus dans ce document sont protégés par la législation relative aux droits d'auteur et ne peuvent être reproduits, distribués, transmis, affichés, publiés ou diffusés sans autorisation préalable écrite de Galderma, qui peut être demandée à l'adresse suivante: «trademarks@galderma.com».

* Avis de la commission de transparence de la HAS du 05/03/2014.

GALDERMA

Revues générales

L'acitrétine, la sulfasalazine, la griséofulvine étaient supérieures au placebo, le méthotrexate avait une efficacité équivalente à la corticothérapie orale.

Les études prospectives qui ont été réalisées avec des UVBTL01 [15], bien que portant sur de petits effectifs, retrouvent un blanchiment dans 80 % des cas et une rechute chez seulement 25 % des répondeurs.

En pratique

Bien que les revues ne permettent pas de dégager un niveau de preuve suffisant au regard des effectifs des études disponibles, compte tenu du rapport bénéfice/risque, la photothérapie UVBTL01 est à recommander en première intention dans le lichen plan (***fig. 3***). Pour l'atteinte palmoplantaire, la PUVAthérapie localisée sera plus efficace (***fig. 4***).

Pelade

Deux anti-JAK ont été proposés dans cette indication : le tofacitinib et le ruxolitinib [16].

>>> Dans un essai mené sur 12 patients le ruxolitinib a obtenu une repousse > 50 % dans 75 % des cas, sans chiffrage de la récidive.

>>> Dans une étude rétrospective portant sur 90 patients, le tofacitinib a quant à lui permis une repousse complète chez 20 % des patients, intermédiaire chez 38,5 %, modérée chez 18,5 %, tandis que 23 % n'avaient aucune réponse. Là non plus, nous ne disposons pas d'étude du pourcentage de récidive.

>>> Concernant la photothérapie, un essai clinique conduit en 2019 [16] a randomisé 40 patients atteints de pelade *areata*, en comparant un bras PUVA *versus* un bras corticoïdes intralésionnels. Résultat : à 6 mois, 45 % des patients ont eu une repousse > 80 % (identique dans les deux groupes).

>>> Concernant le risque de récidive post-PUVA, il n'y a pas d'étude récente, mais une étude de 1983 [17] portant sur 23 patients atteints de pelade *areata* (dont 17 de pelade multiple, universelle ou décalvante totale) traités par PUVA globale orale a montré une repousse > 90 % chez 11 patients sur 17, avec un suivi de 19 mois après la fin de la PUVA. Seulement 3 patients ont rechuté sur cette période (***fig. 5***). À noter que dans le groupe des répondeurs, les résultats ne semblent pas dépendre de l'âge du début, ni du degré d'extension de la pelade, ni de son ancienneté. En revanche, les patients ayant des pelades plus anciennes ont eu un taux de rechute plus important.

En pratique

Les anti-JAK ne font pas mieux à ce jour que la PUVAthérapie, pour un coût nettement plus élevé. La PUVAthérapie orale est plus efficace que la photothérapie UVBTL01 dans cette indication et est donc à privilégier. Elle demeure le recours de première intention dans cette indication. Peut-être pourrait-elle également être proposée en association avec ces nouvelles thérapies mais il n'existe pas de publications à ce jour.

Lymphomes cutanés

La photothérapie est actuellement utilisée majoritairement pour le mycosis fongoïde (MF) et la papulose lymphomatoïde. Elle peut également être utilisée en adjuvant dans le traitement du syndrome de Sézary bien que les thérapies systémiques soient indispensables dans le traitement de cette forme agressive. Au contraire, dans la papulose lymphomatoïde, la photothérapie fait partie des options permettant un soulagement du prurit et des lésions, évitant l'apparition de cicatrices.

Dans le MF, la photothérapie (PUVA ou UVBTL01) est recommandée en première ligne par les *guidelines* internationales [18] aux stades IA, IB, et IIA EORTC [19] (traitement des formes

Fig. 3 : Lichen plan avant et après 15 séances d'UVBTL01 (© C. Comte).

Fig. 4 : Lichen plan palmaire avant et après PUVAthérapie localisée (méladinine crème) (© C. Comte).

débutantes, superficielles, plaques et patchs peu infiltrés, et exclusion des stades tumoraux ou érythrodermiques). Le seul traitement curatif du MF impliquant une transplantation-greffe de cellules souches hématopoïétiques, tous les autres traitements (y compris la photothérapie) sont des traitements palliatifs destinés à améliorer la qualité de vie [20].

Concrètement, le traitement par photothérapie d'un MF se déroule en trois phases, à savoir induction, consolidation et maintenance :

>>> La phase d'induction comprend l'incrémentation des doses. Elle est poursuivie jusqu'à la réponse clinique complète qui correspond, d'après les derniers critères [18], à la disparition de 100 % des lésions (et pas 90 ou 95 % comme cela avait pu être retenu dans les précédents critères) maintenue pendant 4 semaines. Les recommandations du United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) fournissent les doses, pourcentages d'augmentation et l'ajustement des doses lors des séances manquées [19] en fonction du phototype au cours de cette phase.

>>> Après l'induction, une phase de consolidation, à dose constante, de 1 à 3 mois est préconisée.

>>> Enfin, une phase de maintenance est débutée, avec une décroissance progressive des doses dans le but d'augmenter l'intervalle de temps sans récidive. La durée, voire l'existence même de cette phase, est très débattue, avec de grandes disparités internationales (de zéro à toute la vie). Schématiquement, il est habituel de diminuer la dose avec des paliers de 1 à 2 mois, en espaçant les séances à raison de 2 fois par semaine, puis 1 fois par semaine, 1 fois toutes les 2 semaines, et enfin toutes les 3 semaines.

Cette décroissance dépend également du type de photothérapie : pour la PUVA, on préconise une décroissance allant jusqu'à une séance mensuelle, en revanche pour les UVBTL01, les recommandations de l'USCLC font état d'une décroissance de 25 % par rapport à la dose de consolidation jusqu'au stade de 2 séances par mois, puis une dose décrue de 50 % toutes les 3 semaines, si cela est toléré.

>>> Concernant le choix du type de photothérapie : les UVBTL01 sont préférés pour les stades T1a et T2a, alors que la PUVA, en pénétrant plus profondément, est préférable pour les patients ayant des plaques (T1b, T2b) et les MF pilotropes. Il a également été montré que les dermatologues ont une nette préférence pour la PUVA dans le traitement des MF chez les personnes de couleur par rapport aux UVBTL01 [21], sans preuves substantielles à ce jour toutefois pour confirmer ce choix.

>>> Concernant les données d'efficacité : Phan *et al.* [22] ont conduit une méta-analyse comparant PUVA *versus* UVBTL01 dans les stades précoces de MF sur une cohorte de 778 patients. La PUVA a permis une réponse (toutes confondues) chez 90,9 % des patients *versus* 87,6 % pour les UVBTL01, ce qui n'était pas significatif. En revanche, la PUVA permettait un taux de réponse complète de 73,8 % *versus* 62,2 % pour les UVBTL01.

Photodermatoses

La photothérapie est indispensable dans le cadre d'une désensibilisation à de nombreuses photodermatoses : lucites

Fig. 5 : Pelade universelle avant et après PUVA orale (© C. Comte).

Revues générales

estivales bénignes, lucites polymorphes, urticaires solaires, éventuellement dermatites actiniques chroniques. Elle permet à des patients ayant une qualité de vie très altérée (DLQI souvent proche de 20/30) de retrouver une vie en extérieur compatible avec une vie sociale normale.

Selon le degré de gravité de la photodermatose, les photothérapies de désensibilisation peuvent être initiées un à plusieurs mois avant le début habituel des symptômes. En cas de lucite résistante, elles peuvent être associées à l'hydroxychloroquine pour augmenter la tolérance du patient. Elles sont à refaire chaque printemps tant que les symptômes perdurent, en sachant que souvent la tolérance induite permet un temps de désensibilisation plus réduit l'année suivante.

Conclusion

La photothérapie reste un outil indispensable pour le dermatologue. Elle nécessite son expertise car ses indications doivent être pesées au cas par cas, selon le phototype et l'héliodermie éventuelle du patient. Elle a des effets positifs multiples dans de nombreuses indications inflammatoires. Elle constitue également une voie de recours en cas de contre-indication ou d'échec des autres traitements.

Il est indispensable que les jeunes dermatologues qui le peuvent s'équipent *a minima* d'une cabine UVA + UVB corps total, qui reste à ce jour un outil indispensable de la thérapeutique dermatologique médicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Totonchy MB, Chiu MW *et al.* UV-based therapy. *Dermatol Clin*, 2014;32:399-413, ix-x.
2. Almutawa F, Alnomair N, Wang Y *et al.* Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2013; 14:87-109.
3. Inzinger M, Heschl B, Weger W *et al.* Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol*, 2011;165:640-645.
4. Noe MH *et al.* Patient-reported outcomes of adalimumab, phototherapy, and placebo in the Vascular Inflammation in Psoriasis Trial: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*, 2019;81:923-930.
5. Torres AE, Lyons AB, Hamzavi IH *et al.* Role of phototherapy in the era of biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2021; 84: 479-485.
6. Vermeulen FM, Gerben LAA, Schmitt J *et al.* The European TREatment of ATopic eczema (TREAT) Registry Taskforce survey: prescribing practices in Europe for phototherapy and systemic therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic eczema. *Br J Dermatol*, 2020;183:1073-1082.
7. Pérez Feal P, Estany Gestal A, Rodríguez-Tubío Dapena S *et al.* Narrowband UV-B Phototherapy in Patients With Atopic Dermatitis: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Hospital. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed), 2020;111:700-702.
8. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ *et al.* Trial of Nemolizumab in Moderate-to-Severe Prurigo Nodularis. *N J Engl Med*, 2020;382:706-716.
9. Fisher S, Ziv M. Phototherapy for Generalized Pruritus of Unknown Origin: Single-Center Experience. *Adv Skin Wound Care*, 2022;35:109-111.
10. Arrieta A, Jaka A, Del Alcázar E *et al.* Phototherapy for Prurigo Nodularis: Our Experience and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed), 2021;112:339-344.
11. Bae JM, Jung HM, Hong BY *et al.* Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2017;153:666-674.
12. Majid I, Imran S. Excimer light therapy in childhood segmental vitiligo: Early treatment gives better results. *Dermatol Ther*, 2020;33:e13408.
13. Tasneem F. Mohammad. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 2017.
14. Atzmony L, Reiter O, Hodak E *et al.* Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:11-22.
15. Fernández-Guarino M, Aboín S, Barchino L *et al.* Generalized Lichen Planus Treated With Narrowband UV-B Phototherapy: Results From 10 Patients and a Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr* (Engl Ed), 2019;110:490-493.
16. Chapman S, Gold LS, Lim HW. Janus kinase inhibitors in dermatology: Part II. A comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2022;86:414-422.
17. Claudy AL, Gagnaire D. PUVA treatment of alopecia areata. *Arch Dermatol*, 1983;119:975-978.
18. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines for primary cutaneous lymphomas (Version 1.2019). Available at: https://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/pdf/primary_cutaneous.pdf
19. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N *et al.*; ISCL/EORTC. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007;110:1713-1722.
20. Marka A, Carter JB. Phototherapy for Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Dermatol Clin*, 2020;38:127-135.
21. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol*, 2009;60:39-50.
22. Phan K, Ramachandran V, Fassihi H *et al.* Comparison of narrowband UV-B with psoralen-UV-A phototherapy for patients with early-stage mycosis fungoides: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 2019; 155:335-341.

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

Revues générales

Pelade et JAK inhibiteurs

RÉSUMÉ : La pelade est une maladie auto-immune dont d'origine lymphocytaire T semble prédominante. Pour autant, les traitements immunosuppresseurs ou modulateurs classiques sont décevants, et aucun traitement efficace ne s'est imposé actuellement. L'arrivée des JAK inhibiteurs change la donne. En bloquant plusieurs voies cytokiniques, notamment Th2, ces molécules se révèlent très efficaces, bien tolérées, et les essais de phase III avec le baricitinib (qui sera sans doute le premier disponible) révèlent des taux de repousse bien supérieurs à tous les traitements antérieurs.
D'autres molécules de cette famille sont désormais en cours d'évaluation et une page nouvelle s'ouvre ainsi dans le traitement de la pelade.

P.-A. BECHEREL
Unité de Dermatologie et Immunologie clinique, Hôpital Privé d'Antony.
Directeur scientifique de l'OMCCI (Observatoire des Maladies Cutanées Chroniques Inflammatoires).

La pelade est une maladie auto-immune ciblée contre les kératinocytes des follicules pileux. Jusqu'à présent, les ressources thérapeutiques étaient très limitées. Comme souvent au cours des maladies dysimmunitaires, les corticoïdes ou autres immunosuppresseurs comme le méthotrexate ont été utilisés avec des résultats très modestes [1].

Actuellement, une vraie révolution est en train de naître en dermatologie inflammatoire avec le développement des inhibiteurs de la voie JAK. Le baricitinib a été le premier agréé en dermatologie, d'abord dans la prise en charge de la dermatite atopique (DA) modérée à sévère, suivi désormais par l'upadacitinib et l'abrocitinib.

En raison de leur mécanisme d'action plus large que les anticorps monoclonaux (dupilumab ou tralokinumab), les inhibiteurs de JAK présentent des potentialités importantes dans les pathologies inflammatoires chroniques et permettent d'envisager des stratégies nouvelles pour des maladies cutanées ne disposant d'aucun traitement, maintenant au cours de la pelade. Leur tolérance reste cependant à confirmer, en vraie vie notamment. La relecture actuelle par le PRAC de l'Agence européenne du médicament est très attendue pour confirmer – ou non – leur innocuité, au moins dans la DA. Le problème est différent pour les malades rhumatologiques (patients plus âgés, souvent immunodéprimés, multitraités…) [2].

Généralités sur la voie des Janus kinases

Les voies de signalisation intracellulaire Janus kinase (JAK) et en aval STAT (transducteur de signal et activateur de transcription) sont activées par la liaison d'un ligand extracellulaire à divers récepteurs transmembranaires, entraînant l'initiation d'une cascade de signalisation intracellulaire et, finalement, la régulation de la transcription de nombreux gènes responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires (***fig. 1 et 2***).

Cette famille est constituée de tyrosines kinases qui agissent à l'intérieur de la cellule comme transducteurs de signaux *via* les molécules JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Cette voie est ainsi une cible thérapeutique dans diverses maladies inflammatoires à médiation immunitaire, comme le psoriasis, la dermatite atopique, le vitiligo ou la pelade.

Revues générales

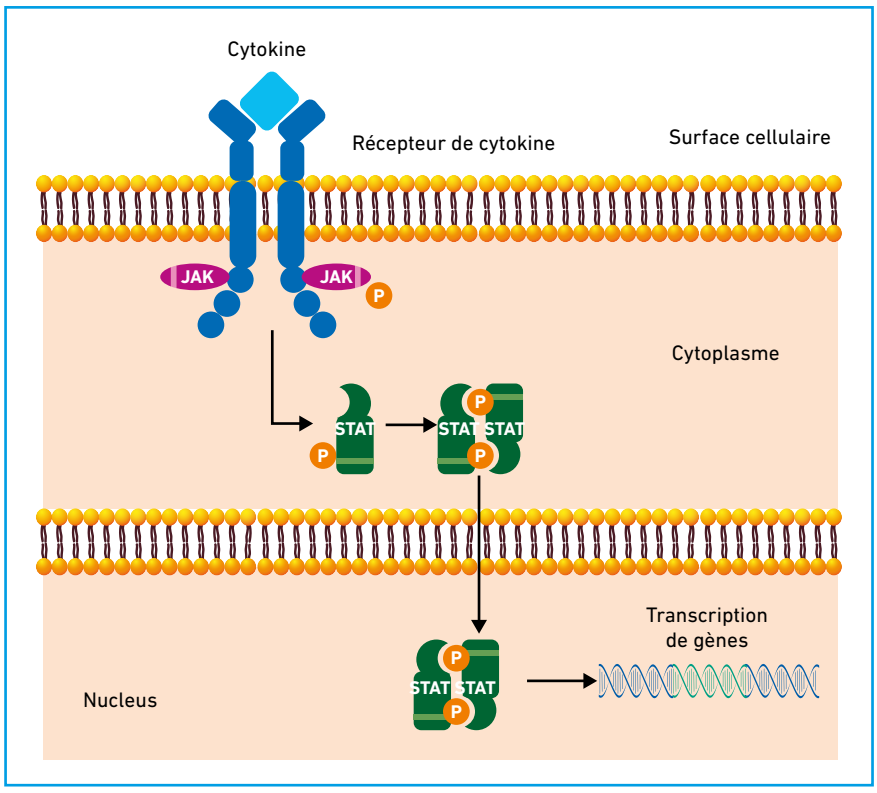


Fig. 1 : La voie JAK : mécanisme important pour la signalisation des cytokines inflammatoires. Une fois fixée sur son récepteur, la cytokine entraîne la phosphorylation des protéines JAK puis celle des protéines STAT. Celles-ci entraînent ensuite la transcription de nombreux gènes importants pour l'activation, la prolifération et la production d'autres cytokines pro-inflammatoires.

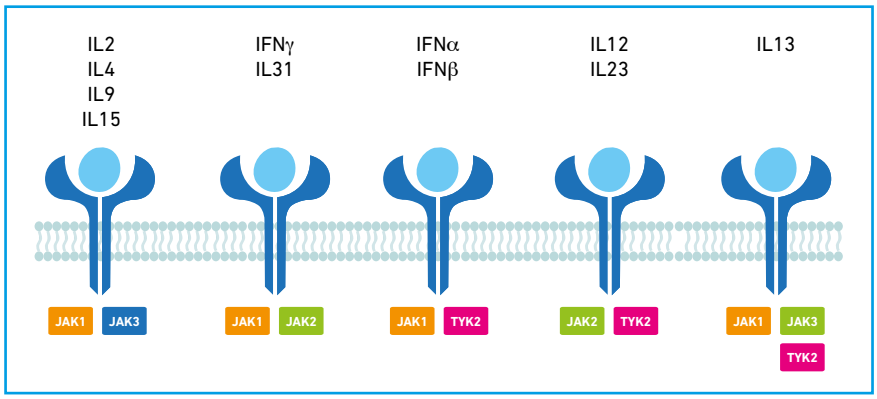


Fig. 2 : Profils cytokiniques inhibés par les différentes isoformes de JAK (dont les Th2 comme l'IL4 et l'IL13).

Les inhibiteurs de JAK de première génération (ruxolitinib, baricitinib, delgocitinib et tofacitinib) sont peu sélectifs et inhibent plusieurs isoformes de JAK, occasionnant ainsi sans doute plus d'effets secondaires tandis que les inhibiteurs de deuxième génération (ritlecitinib, brepocitinib, deucravacitinib, upadacitinib ou abrocitinib) sont plus sélectifs et bloquent principalement (parfois exclusivement) un seul membre de la famille JAK, touchant ainsi un nombre plus limité de cytokines, avec sans doute une meilleure tolérance [3, 4].

Physiopathologie et immunologie de la pelade

1. Immunologie

La pelade (comme d'ailleurs le vitiligo) présente une signature immunologique de type IFN (de type 1 et 2, IFNα et IFNγ) mais aussi de type Th2, contrôlant en aval les voies JAK1, JAK2 et/ou TyK2, conduisant à la perte du follicule pileux. La physiopathologie exacte de l'alopécie reste néanmoins inconnue. L'hypothèse la plus largement acceptée est que la pelade est une affection auto-immune à médiation lymphocytaire T plus susceptible de se produire chez des individus génétiquement prédisposés [5].

Beaucoup de données soutiennent cette hypothèse. Le processus semble être médié par les lymphocytes T mais des anticorps dirigés contre les follicules pileux ont également été découverts avec une fréquence accrue chez les patients atteints de pelade, jusqu'à 90 % (contre 37 % des sujets témoins). La gaine externe de la racine est la structure ciblée le plus souvent mais on ignore si ces anticorps jouent un rôle direct dans la pathogenèse ou s'ils sont un épiphénomène.

Histologiquement, les biopsies révèlent un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire en phase anagène. L'infiltrat se compose principalement de cellules T helper et, dans une moindre mesure, de T suppresseurs. Les lymphocytes CD4+et CD8+ jouent probablement un rôle important parce que la disparition de ces sous-types de cellules T entraîne une repousse complète ou partielle des cheveux dans des modèles expérimentaux.

Les études chez l'homme renforcent également l'hypothèse de l'auto-immunité. Des études ont montré que les poils repoussent lorsque le cuir chevelu touché est transplanté sur des souris SCID (immunodéficience combinée sévère) qui sont dépourvues de cellules immunitaires.

Autre argument clinique en faveur de l'origine auto-immune : l'association à d'autres maladies auto-immunes, dont les plus importantes sont les maladies thyroïdiennes et le vitiligo. Par exemple, dans une étude transversale rétrospective de 2 115 patients atteints de pelade à Boston sur une période de 11 ans, les diagnostics de comorbidités auto-immunes comprenaient les thyroïdites (14,6 %), le diabète (11,1 %), les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI (6,3 %), le lupus érythémateux systémique (4,3 %), l'arthrite rhumatoïde (3,9 %) et le psoriasis (2,0 %) [6].

2. Génétique

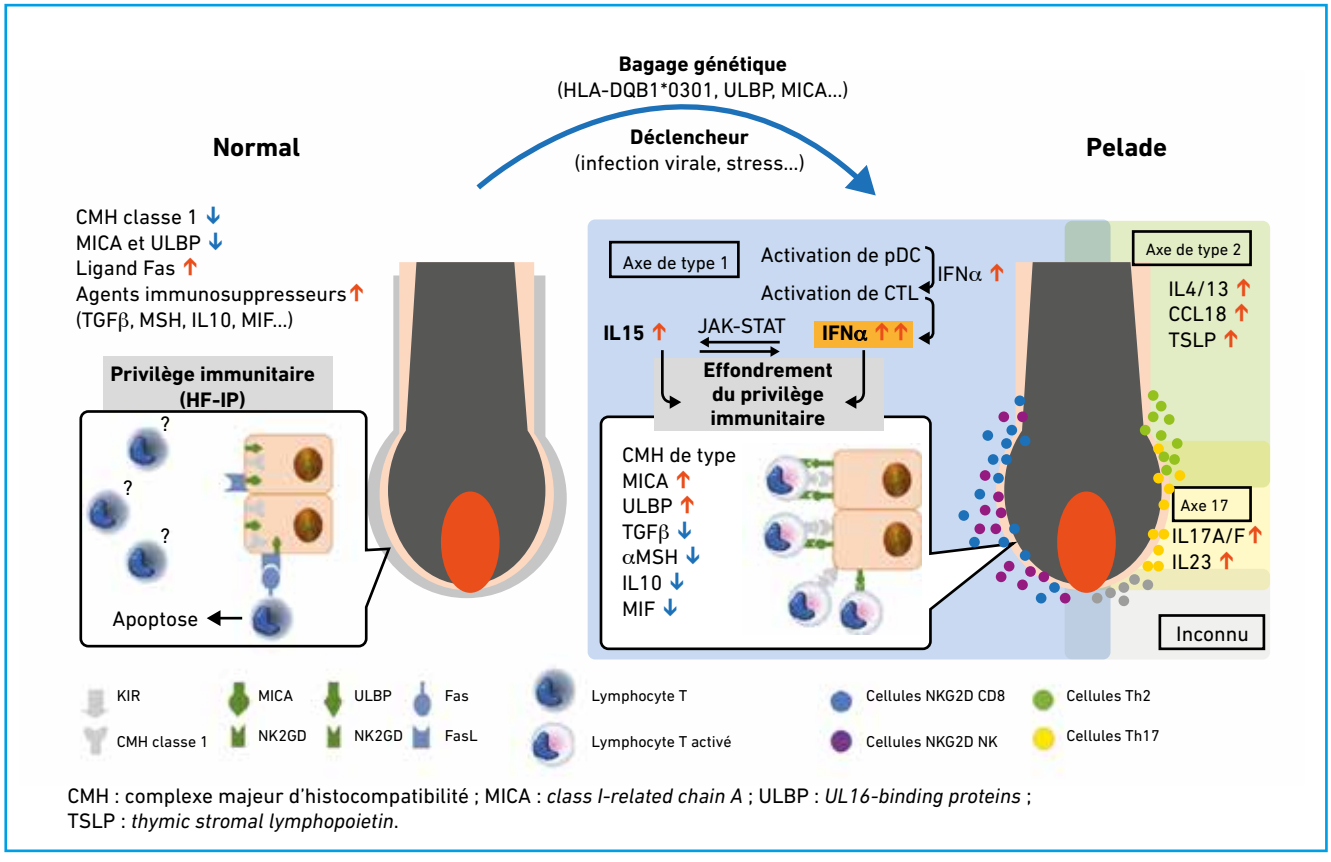
De nombreux facteurs plaident pour une prédisposition génétique à la pelade. La fréquence des antécédents familiaux chez les patients atteints a été estimée à 10-20 % contre 1,7 % chez les sujets témoins [6]. L'incidence est plus élevée chez les patients atteints d'une forme sévère (16 à 18 %) que chez les patients atteints d'alopécie localisée (7 à 13 %). Les exemples de pelade survenant chez les jumeaux sont également évocateurs.

Plusieurs gènes ont été étudiés et un grand nombre de recherches ont porté sur le système HLA. Deux études ont démontré que l'antigène DQ3 (DQB1*03) était trouvé chez plus de 80 % des patients atteints de pelade, ce qui suggère qu'il peut être un marqueur. Les études ont également révélé que le DQ7 (DQB1*0301) et le DR4 (DRB1*0401) étaient beaucoup plus présents chez les patients atteints d'alopécie totale et d'alopécie universelle [5].

En résumé, les facteurs génétiques jouent probablement un rôle important dans la détermination de la sensibilité et de la gravité de la maladie (***fig. 3***). La pelade est probablement le résultat d'altérations polygéniques plutôt que d'un seul défaut génétique. Le rôle des facteurs environnementaux dans le déclenchement n'a pas encore été déterminé, même si le rôle du stress est indiscutable [7, 8, 12, 14].

Intérêt des JAK inhibiteurs dans la pelade

Concernant tout d'abord les JAK inhibiteurs topiques, ils semblent difficiles à envisager dans la prise en charge de la pelade contrairement au vitiligo. En effet, les résultats des études ouvertes ne semblent pas en faveur d'un profil d'efficacité suffisant, sans doute en raison de la difficulté anatomique pour atteindre les cibles kératinocytaires dans le follicule pileux au sein du derme [9].



CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; MICA : *class I-related chain A* ; ULBP : *UL16-binding proteins* ; TSLP : *thymic stromal lymphopoietin*.

Fig. 3 : Physiopathologie globale de la pelade associant facteurs génétiques et immunologiques [5].

Revues générales

Par voie systémique, plusieurs cas cliniques ont souligné l'intérêt du tofacitinib, surtout chez des patients traités simultanément pour une rectocolite. Mais il n'y a pas de développement plus avant de cette molécule dans l'indication pelade devant les effets secondaires potentiels et les résultats très positifs d'autres JAK inhibiteurs mieux tolérés que nous allons présenter maintenant [3].

1. Baricitinib

Le baricitinib est le premier JAK inhibiteur approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour les adultes atteints de pelade sévère. C'est un inhibiteur large, bloquant à la fois JAK1 et JAK2.

Cette approbation s'est fondée sur deux essais très importants de phase III, BRAVE-AA1 et BRAVE-AA2 [10], menés dans 169 centres (10 pays) entre mars 2019 et mai 2020. Les patients inclus avaient un diagnostic de pelade avec *Severity of Alopecia Tool* (SALT) > 50 (donc inclusion de pelades globalement sévères), une durée d'évolution entre 6 mois et 8 ans. Ils étaient randomisés 3:2:2 pour recevoir 4 mg, 2 mg de baricitinib ou un placebo. Le minoxidil local ou *per os* ou le finastéride étaient autorisés à dose stable. Le critère de jugement principal était l'obtention d'un score SALT ≤ 20 à la semaine 36. Les deux essais ont inclus 654 et 546 patients respectivement. Il s'agissait d'environ 60 % de femmes dans chaque essai, d'un âge moyen de 36-39 ans, et d'une population caucasienne en grande majorité (seulement 8 % de patients d'origine africaine). L'épisode de pelade durait en moyenne depuis 4 ans et plus de 90 % avaient eu un échec aux dermocorticoïdes, ou corticoïdes intralésionnels ou oraux.

À la semaine 36, le pourcentage de patients avec un score SALT ≤ 20 était de 38,8 % dans le groupe baricitinib 4 mg, 22,8 % dans le groupe 2 mg et 6,2 % dans le groupe placebo dans l'essai BRAVE-AA1. Dans l'essai BRAVE-AA2 les résultats étaient 35,9 %, 19,4 % et 3,3 % respectivement.

Dans les deux essais, il existait de toutes façons une nette supériorité des deux doses par rapport au placebo (p < 0,001). Le baricitinib était supérieur au placebo dans de nombreux critères secondaires, en particulier la repousse des cils et des sourcils, topographie toujours plus difficile (***fig. 4***). Concernant les effets indésirables (interrogation persistante avec les JAK inhibiteurs), leur prévalence était globalement similaire pour le placebo et le baricitinib. Les effets indésirables sévères étaient de 2,1 % dans le groupe 4 mg, 2,2 % dans le groupe 2 mg et 1,6 % dans le groupe placebo.

Il n'y avait pas plus de zonas dans les deux groupes baricitinib, avec une prévalence de 0,7 %. Deux cas de pneumonies

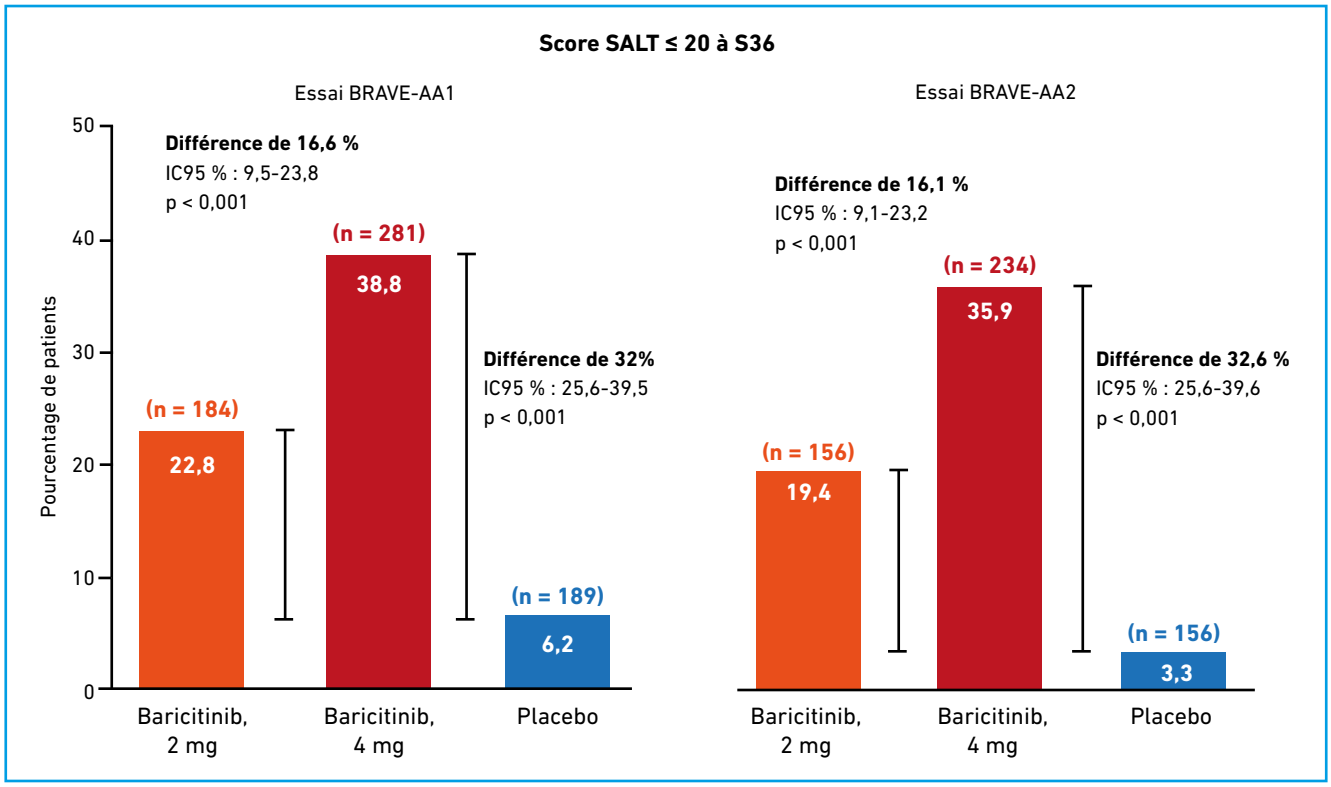


Fig. 4 : Résultats du baricitinib dans la pelade (études BRAVE).

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

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

Échanges sur la corticophobie à l'ère des biothérapies

Dr Claire Bernier,
Service de Dermatologie, CHU de Nantes

Dr Magali Bourrel-Bouttaz,
Service d'Allergologie et Immunologie clinique,
Hospices civils, Lyon Sud

© aleks333@shutterstock.com

https://biodermacortico.realites-dermatologiques.com
Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé

Revues générales

sévères et deux cas de pyélonéphrites ont été notés avec le baricitinib (pour les deux doses) contre aucun dans le groupe placebo. Il n'y a eu aucun effet indésirable thromboembolique ou de MICI. Il y a eu un cas d'infarctus du myocarde dans l'essai BRAVE-AA1 chez un patient avec facteur de risque cardiovasculaire. Des cas d'acné étaient notés plus fréquemment dans le groupe baricitinib, de même que des augmentations des CPK et des anomalies du bilan lipidique (hypercholestérolémies, effet classe connu) [11].

Au total, le baricitinib démontre aux doses 2 mg, et surtout 4 mg, une nette supériorité à 36 semaines dans le traitement de la pelade par rapport au placebo. Il n'y a pas eu de nouveau signal de pharmacovigilance avec un profil de tolérance qui semble très satisfaisant.

2. Brepocitinib et ritlecitinib

Le brepocitinib (inhibiteur de JAK1 et faiblement de JAK2) et le ritlecitinib (inhibiteur de JAK3) ont été évalués simultanément dans une étude de phase II au cours de la pelade [13]. Les résultats récemment publiés montrent qu'à la semaine 24, respectivement 38 % des patients sous ritlecitinib et 49 % des patients sous brepocitinib avec une atteinte initiale de plus de 50 % du cuir chevelu ont eu une amélioration de plus de 50 % de leur atteinte (***fig. 5***). Des études de phase III sont en cours de développement pour conforter les données de sécurité et d'efficacité. Ces deux inhibiteurs de JAK ont également été évalués dans le vitiligo.

>>> Principaux résultats détaillés

Au total, 142 patients ont été recrutés et randomisés entre un traitement et le placebo, ritlecitinib (200 mg par jour pendant 4 semaines puis 50 mg/j) ou brepocitinib (60 mg par jour pendant 4 semaines puis 30 mg/j) pendant 24 semaines : il s'agissait essentiellement de femmes (69 %), d'âge moyen 36 ans et souffrant de pelade depuis 2,4 ans en moyenne.

POINTS **FORTS**

- La pelade est une maladie auto-immune médiée par des lymphocytes T de profil Th2.
- Les corticoïdes et immunosuppresseurs sont pourtant peu efficaces.
- L'arrivée des JAK inhibiteurs représente une vraie révolution conceptuelle dans la prise en charge en bloquant simultanément plusieurs voies cytokiniques.
- Le premier disponible sera le baricitinib, aux résultats très encourageants même dans les formes sévères, efficace et à priori bien toléré.
- D'autres vont suivre, ouvrant la voie à une nouvelle ère dans le traitement de la pelade.

L'efficacité a été évaluée à partir de l'évolution du score SALT coté entre 0 et 100 (pelade totale du cuir chevelu). À 24 semaines, il s'était amélioré de 1,4 point en moyenne dans le groupe placebo, contre 31,1 points et 49,2 points dans les groupes ritlecitinib et brepocitinib ($p < 0{,}001$). Par ailleurs, le taux de patients atteignant une amélioration d'au moins 30 % de leur score SALT était de 2 % dans le groupe placebo contre 50 % et 64 % dans les groupes ritlecitinib et brepocitinib ($p < 0{,}001$). Une amélioration de la pousse des cils et des sourcils a été observée pour une majorité des patients sous traitement actif contre moins de 15 % de ceux sous placebo, et il s'agit pourtant d'une localisation souvent plus résistante.

En termes de sécurité, des événements indésirables (EI) ont été rapportés pour 74 %, 67 % et 77 % des sujets sous placebo, ritlecitinib et brepocitinib respectivement, essentiellement à type d'infections respiratoires, rhinopharyngites, maux de tête, acné et nausées. Les EI nécessitant un arrêt du traitement

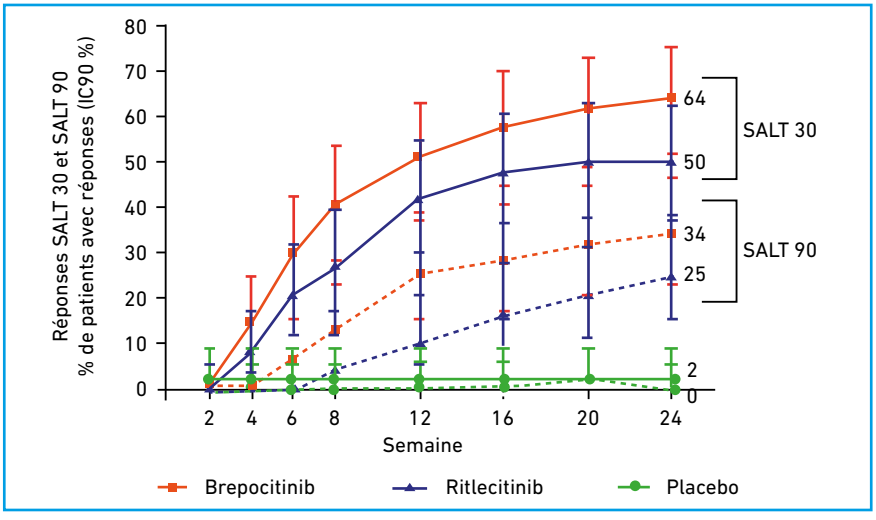


Fig. 5 : Proportion de patients en réponse SALT 30 et 90 à la semaine 24 avec le brepocitinib et le ritlecitinib.

avaient respectivement concerné 6 %, 4 % et 9 % des trois effectifs. À noter, 3 patients ayant présenté des anomalies biologiques de grade 3 à un moment du suivi, dont 1 sous ritlecitinib (lymphopénie) et 2 sous brepocitinib (neutropénie). L'essai est donc globalement très prometteur, on attend maintenant impatiemment la phase III.

Conclusion

Une nouvelle ère est incontestablement en train de s'ouvrir dans le traitement de la pelade. Alors que les immunosuppresseurs classiques ont montré leurs limites, l'arrivée des inhibiteurs de la voie JAK montre un potentiel de repousse pour l'instant inégalé. Le baricitinib, que nous connaissons déjà dans la DA, est désormais agréé par la FDA américaine. L'Agence européenne des médicaments (EMA) devrait suivre et cette molécule sera donc sans doute disponible bientôt. D'autres suivront, dont les essais sont également très prometteurs.

La tolérance, notamment cardiovasculaire, des JAK inhibiteurs est toujours en questionnement et la relecture prochaine par l'EMA devrait nous éclairer sur leur innocuité ou au contraire sur des mesures de restriction. Rappelons à cet égard que les signaux de vigilance récents concernaient des malades rhumatologiques, dont l'histoire thérapeutique et le degré d'immunosuppression sous-jacent sont bien différents de ceux des malades dermatologiques, notamment pour la pelade.

BIBLIOGRAPHIE

1. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. *J Am Acad Dermatol*,2006; 55:632-636.
2. Chapman S, Kwa M, Gold LS *et al.* JAK in Dermatology: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*, 2021:86:406-413.
3. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG *et al.* Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*, 2016; 1:e89776.
4. Kragstrup TW, Glintborg B, Svensson AL *et al.* Waiting for JAK inhibitor safety data. *RMD Open*, 2022;8:e002236.
5. Van Der Steen H, Traupe H, Happle R *et al.* The genetic risk for alopecia areata in first degree relatives of severely affected patients. *Acta Derm Venereol*, 1992;72:373-375.
6. Huang KP *et al.* Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol*, 2013;149:789-794.
7. Colombe Bw, Price VH, Khoury EL *et al.* HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*, 1995;33:757-764.
8. Price VH *et al.* Heritable factors distinguish two types of alopecia areata. *Dermatol Clin*, 1996;14:679-689.
9. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol*, 2018; 57:1464-1470.
10. King B, Ohyama M, Kwon O *et al.* Two Phase 3 Trials of Baricitinib for Alopecia Areata. *New England J Med*, 2022;386:1687-1699.
11. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR *et al.* Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2022;386:316-326.
12. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M *et al.* Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes *versus* environment? *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38:418-425.
13. King B, Guttman-Yassky E, Peeva E *et al.* A phase 2a randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitors ritlecitinib and brepocitinib in alopecia areata: 24-week results. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:379-387.
14. Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med*, 2021;21:215-230.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : orateur, consultant et membre de boards stratégiques pour AbbVie, Lilly, Pfizer.

Revues générales

Peau et tabac (1re partie) : psoriasis, hidradénite suppurée et maladie de Buerger

RÉSUMÉ : Dans cet article, nous aborderons l'impact du tabac sur le psoriasis, l'hidradénite suppurée et la maladie de Buerger. Le psoriasis et l'hidradénite suppurée sont nettement aggravées par l'intoxication tabagique qui participe à l'inflammation (sans oublier l'influence d'autres facteurs physiopathologiques). Concernant la maladie de Buerger (ou thromboangéite oblitérante), le tabac est le facteur de risque dominant, non seulement au cours de manifestations initiales mais aussi lors de poussées récidivantes.

Le tabac a également des effets négatifs sur de nombreuses autres dermatoses et sa toxicité n'est plus à démontrer sur l'ensemble des organes. Le dermatologue doit donc proposer un sevrage tabagique à tous ses patients, en s'appuyant sur le test de Fagerström afin d'évaluer leur degré de dépendance, et leur proposer un accompagnement médical adéquat.

C. VELTER
Cabinet de Dermatologie, PARIS.

L'influence du tabac sur les problèmes de peau a été décrite dès le milieu du XIXe siècle [1]. Dans cette première partie, nous avons choisi de nous concentrer sur son rôle dans l'apparition, l'aggravation ou la survenue de trois dermatoses : le psoriasis, l'hidradénite suppurée et la maladie de Buerger. Dans une seconde partie, nous détaillerons son impact sur les dermatoses faciales, les cancers cutanés et le lupus érythémateux.

Psoriasis

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique très fréquente associée à de nombreuses pathologies comme la dépression, certaines maladies rhumatismales ou encore le syndrome métabolique [2]. Il existe des facteurs de prédisposition génétique mais aussi des facteurs environnementaux comme l'alcool, le stress, l'obésité et, bien sûr, le tabac.

>>> Plusieurs études ont mis à jour un lien entre psoriasis pustuleux et tabac : dès 1985, une étude avait montré que 80 % des patients atteints de psoriasis pustuleux palmoplantaire étaient fumeurs au début de la maladie contre 36 % dans la population témoin [3]. Une autre étude brésilienne confirmait cette association : 92 % des patients atteints de psoriasis pustuleux palmoplantaire étaient fumeurs contre 52 % des patients atteints de psoriasis et 30 % dans le groupe témoin [4]. Selon ces auteurs, le tabac serait impliqué dans des modifications morphologiques et fonctionnelles du polynucléaire neutrophile. De même, la fumée de tabac favoriserait une production accrue d'interleukine 1β, de TNFα et de TGFβ, chimiokines connues pour leur implication dans la sévérité du psoriasis [5-8].

>>> Des auteurs ont aussi mis en évidence une relation dose/effet entre le nombre de cigarettes fumées par jour et l'intensité des symptômes du psoriasis [7]. Ce phénomène est accentué chez les femmes et en cas d'atteinte acrale de psoriasis.

>>> Une autre étude a montré que les proportions de fumeurs et d'anciens fumeurs étaient plus élevées dans le groupe psoriasis que dans le groupe rhumatisme psoriasique (30,2 % *versus* 23,4 % et 26,7 % *versus* 22,3 % ; p = 0,001, respectivement). Lors de l'analyse multivariée, le fait d'être un fumeur actuel par rapport à un non-fumeur à vie restait inversement associé au psoriasis (OR : 0,57 ; p = 0,002) [9].

>>> Par ailleurs, plusieurs auteurs ont réalisé une méta-analyse pour évaluer la prévalence du tabagisme chez les patients atteints de psoriasis et examiné la part du tabagisme dans l'incidence du psoriasis [10]. Au total, 25 études de prévalence et 3 études d'incidence ont été identifiées. Cette méta-analyse a révélé une association entre le psoriasis et le tabagisme actuel (OR = 1,8 ; IC95 % : 1,5-2,1), ainsi qu'entre le psoriasis et un tabagisme sevré (OR = 1,6 ; IC95 % : 1,3-2).

>>> Un sous-ensemble d'études a également examiné l'association entre un psoriasis modéré à sévère et le tabagisme (OR = 1,7 ; IC95 % : 1,3-2,2). Les trois études d'incidence ont révélé une association entre le tabagisme et le psoriasis, avec un possible effet-dose lié à la durée et à l'importance du tabagisme.

Tous ces résultats suggèrent que le tabagisme est un facteur de risque indépendant pour le développement du psoriasis et que les patients dont le psoriasis est établi continuent à fumer davantage que les patients non psoriasiques.

Depuis plusieurs années, les biothérapies ont permis d'améliorer la prise en charge de nos patients atteints de psoriasis modéré à sévère. Il faut aussi garder en tête une approche globale en anticipant les comorbidités associées et en accompagnant le patient vers un sevrage tabagique le cas échéant.

Hidradénite suppurée ou maladie de Verneuil

L'hidradénite suppurée est une maladie cutanée inflammatoire chronique qui se manifeste par des comédons, des pustules, des nodules douloureux, des abcès, des sinus fistulisés et des cicatrices, notamment dans les grands plis. La maladie s'exprime par une variété de caractéristiques cliniques et de nombreux sites peuvent être touchés. Elle affecte les zones où les glandes apocrines sont nombreuses : les aisselles sont le plus souvent touchées, suivies de la région anogénitale. Bien que l'occlusion des follicules pileux puisse être l'événement primaire, il existe des facteurs de prédisposition acquis et génétiques. Plusieurs facteurs ont ainsi été associés à l'hidradénite suppurée comme les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), les rhumatismes inflammatoires, les maladies thyroïdiennes mais aussi le tabac.

La littérature dans son ensemble montre une forte prévalence de gros fumeurs de cigarettes parmi les patients atteints d'hidradénite suppurée, certains auteurs rapportant une prévalence allant jusqu'à 90 % [11, 12]. Cette observation est étayée par les patients qui affirment que la gravité de leur maladie s'accroît avec l'augmentation de leur tabagisme et diminue, voire disparaît, lorsqu'ils arrêtent de fumer. La proportion significativement plus élevée de fumeurs actifs parmi les patients atteints de la maladie peut être exprimée par un OR de 9,4 [12].

Le tabac semble clairement être un facteur favorisant l'hidradénite suppurée dans d'autres études [13] comme celle menée sur 100 patients dont 96 % présentaient un tabagisme actif depuis près de 20 années avec, en moyenne, plus de 20 cigarettes fumées par jour. Les auteurs concluaient que ces résultats suggéraient le rôle du tabagisme dans la survenue de l'hidradénite suppurée [13].

Des auteurs ont aussi voulu étudier l'association entre le tabagisme actif, les maladies thyroïdiennes et l'hidradénite suppurée [14] et déterminer si ces associations étaient liées à sa gravité. L'étude portait sur près de 300 patients, dont 56,5 % étaient des fumeurs actifs et 55,5 % déclaraient que le stress déclenchait les poussées de la maladie. Les analyses univariées ont montré que, parmi les différentes covariables, le tabagisme actif et les maladies thyroïdiennes étaient associés à un stade plus sévère de la maladie. Les auteurs concluaient que les maladies thyroïdiennes et le tabagisme actif pouvaient être associés à une hidradénite suppurée plus sévère.

Le tabagisme semble donc être un facteur déclenchant majeur. Le mécanisme pathogénique responsable n'est toutefois pas clair : il est probablement multifactoriel. Des auteurs ont postulé que la maladie pourrait être causée par l'effet de la nicotine sur les glandes exocrines. La nicotine stimule initialement la sécrétion glandulaire mais finit par inhiber la fonction normale. Cela pourrait constituer un mécanisme prédisposant à l'obstruction des canaux des glandes, entraînant une réaction inflammatoire [11, 15]. Une autre hypothèse est que l'altération du chimiotactisme des neutrophiles polymorphes joue un rôle clé dans la pathogenèse, comme cela a déjà été observé pour la pustulose palmoplantaire [16, 17]. En stimulant la kératinisation des orifices des follicules sébacés, le tabac favorise le développement des comédons et des kystes épidermoïdes, et pourrait jouer un rôle comme dans la composante rétentionnelle de la maladie de Favre et Racouchot [18, 19].

Là encore, cela montre que la prise en charge de l'hidradénite suppurée doit passer par l'arrêt définitif du tabac.

Revues générales

Maladie de Buerger ou thromboangéite oblitérante

La thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger se caractérise principalement par une atteinte occlusive des artères de petit et moyen calibre [20, 21]. Cette pathologie est plus fréquente chez les hommes, néanmoins la prévalence chez les femmes serait en augmentation [22]. Elle peut mener à un tableau clinique ischémique grave auquel peut s'associer une thrombophlébite. La physiopathologie et l'étiologie exacte ne sont pas encore connues.

Le tabagisme est le facteur de risque prépondérant [21]. Il existe une corrélation presque indissociable entre la thromboangéite oblitérante et la consommation tabagique. Ce facteur de risque peut être considéré comme dominant, non seulement lors de manifestations initiales mais aussi lors de poussées récidivantes. Si l'utilisation de tabac sous différentes formes reste le facteur de risque le plus souvent cité, la consommation de cannabis conduirait potentiellement à des contextes clinique et histologique similaires, voire non différenciables [22].

Le diagnostic se base sur les contextes clinique et paraclinique, ainsi que sur l'exclusion d'autres pathologies vasculaires : angiopathie diabétique, thrombophilie, autres microangiopathies (paranéoplasique, etc.), piège poplité (prédominant chez patients jeunes), angiopathie traumatique (syndrome du marteau hypothénar, atteinte embolique d'origine cardiaque ou encore athéromateuse, mais aussi gelures ou calciphylaxie).

Les symptômes devant amener à évoquer une maladie de Buerger sont une claudication intermittente, des douleurs ischémiques au repos, des sensations de paresthésie. Les signes cliniques sont : nécroses, ulcérations, gangrène, infections, absence de pouls, test d'Allen pathologique, phénomène de Raynaud, temps de recoloration prolongé, thrombophlébites, etc.

Différents auteurs ont proposé des critères diagnostiques [23-26] et, même s'il n'y a pas de consensus unanime concernant la validité de ces différentes propositions, nous pouvons retenir un certain nombre de points clés : le tabagisme, l'apparition des manifestations cliniques avant la cinquantaine, l'atteinte possible (concomitante ou différée) des membres inférieurs et supérieurs (voire d'autres territoires vasculaires), l'exclusion d'autres pathologies vasculaires. Il n'existe pas de test de laboratoire pathognomonique. Cependant, des bilans de laboratoire permettent d'exclure d'autres pathologies mentionnées au cours du diagnostic différentiel.

La prise en charge consiste en l'arrêt définitif du tabagisme (sans substituts nicotiniques car ils pourraient jouer un rôle dans l'activation de la maladie) et l'introduction de traitements vasodilatateurs. L'atteinte principalement distale doit amener à proposer des traitements vasodilatateurs, parmi lesquels l'iloprost, un analogue de la prostacycline. Son efficacité contre la douleur est reconnue. Celle concernant la guérison accélérée des lésions n'a pas été confirmée formellement [27].

Parmi d'autres vasodilatateurs, mentionnons les anticalciques, les α-bloquants [28], les inhibiteurs de la phosphodiestérase [29, 30] et le bosentan [27].

POINTS **FORTS**

- Les résultats des différentes études suggèrent que le tabagisme est un facteur de risque indépendant pour le développement du psoriasis et que les patients dont le psoriasis est établi continuent à fumer davantage que les patients non psoriasiques.
- Ils suggèrent également que le tabagisme est un facteur déclenchant majeur de l'hidradénite suppurée.
- Le tabagisme est le facteur de risque prépondérant de la maladie de Buerger. Il existe une corrélation presque indissociable entre la thromboangéite oblitérante et la consommation tabagique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ippen M, Ippen H. Approaches to a prophylaxis of skin aging. *J Soc Cosmet Chem*, 1965;16:305-308.
2. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE *et al.* Psoriasis. *Lancet*, 2021;397:1301-1315.
3. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J* (Clin Res Ed), 1985;291:861-864.
4. Miot HA, Miot LDB, Lopes PS *et al.* Association between palmoplantar pustulosis and cigarette smoking in Brazil: a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009;23:1173-1177.
5. Hagforsen E, Awder M, Lefvert AK *et al.* Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking? *Acta Derm Venereol*, 2002;82:341-346.
6. Sonnex TS, Carrington P, Norris P *et al.* Polymorphonuclear leukocyte random migration and chemotaxis in psoriatic and healthy adult smokers and non-smokers. *Br J Dermatol*, 1988;119:653-659.
7. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K *et al.* Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*, 2005;141:1580-1584.
8. Krämer U, Esser C. Cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and psoriasis. *J Invest Dermatol*, 2006;126:693-694.
9. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A *et al.* The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis*, 2012;71:219-224.
10. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS *et al.* Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2014;170:304-314.

11. Wiltz O, Schoetz DJ, Murray JJ *et al.* Perianal hidradenitis suppurativa. The Lahey Clinic experience. *Dis Colon Rectum*, 1990;33:731-734.
12. König A, Lehmann C, Rompel R *et al.* Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Basel Switz*, 1999;198:261-264.
13. Cesko E, Korber A, Dissemond J. Smoking and obesity are associated factors in acne inversa: results of a retrospective investigation in 100 patients. *Eur J Dermatol*, 2009;19:490-493.
14. Liakou AI, Kontochristopoulos G, Marnelakis I *et al.* Thyroid Disease and Active Smoking May Be Associated with More Severe Hidradenitis Suppurativa: Data from a Prospective Cross Sectional Single-Center Study. *Dermatol Basel Switz*, 2021;237:125-130.
15. Balabanova S, Bühler G, Schneider E *et al.* [Nicotine excretion by the apocrine and eccrine sweat in smokers and passive smokers]. *Hautarzt*, 1992; 43:73-76.
16. Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol*, 1996;34: 717-732;quiz 733-734.
17. Lapins J, Asman B, Gustafsson A *et al.* Neutrophil-related host response in hidradenitis suppurativa: a pilot study in patients with inactive disease. *Acta Derm Venereol*, 2001;81:96-99.
18. Just-Sarobé M. [Smoking and the skin]. *Actas Dermosifiliogr,* 2008;99:173-184.
19. Patterson WM, Fox MD, Schwartz RA. Favre-Racouchot disease. *Int J Dermatol*, 2004;43:167-169.
20. Fiessinger JN, Frank M. [Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease)]. *Rev Prat*, 2015;65:1079-1083.
21. Calanca L, Alatri A, Krieger C *et al.* [Thromboangiitis obliterans: notions for practice]. *Rev Med Suisse*, 2017;13:2129-2133.
22. Klein-Weigel PF, Richter JG. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Vasa*, 2014;43:337-346.
23. Olin JW. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*, 2000; 343:864-869.
24. Papa MZ, Rabi I, Adar R. A point scoring system for the clinical diagnosis of Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996;11:335-339.
25. Sasaki S, Sakuma M, Yasuda K. Current status of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease) in Japan. *Int J Cardiol*, 2000;75 Suppl 1:S175-181.
26. Shionoya S. Diagnostic criteria of Buerger's disease. *Int J Cardiol*, 1998;66 Suppl 1:S243-245; discussion S247.
27. Liew NC, Lee L, Nor Hanipah Z *et al.* Pathogenesis and Management of Buerger's Disease. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015;14:231-235.
28. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. *Circulation*, 2010;121: 1858-1861.
29. Iwai T, Inoue Y, Umeda M *et al.* Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg*, 2005;42:107-115.
30. Abeles AM, Nicolescu M, Pinchover Z *et al.* Thromboangiitis obliterans successfully treated with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Vascular*, 2014;22:313-316.

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

réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

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

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

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

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

Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

Règlement

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

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

Date d'expiration : |_|_|_|_| Cryptogramme : |_|_|_|

Signature :

Revues générales

Actualités dans la maladie de Kawasaki

RÉSUMÉ : La maladie de Kawasaki, identifiée il y a plus de 60 ans, reste aujourd'hui une énigme dans tous ses aspects avec d'importants besoins non satisfaits, tels qu'un diagnostic précoce et fiable et un traitement qui permette d'empêcher le développement des complications cardiaques chez tous les patients.

Les récentes recommandations d'experts internationaux et la parution du protocole national de diagnostic et de soins ainsi que de la fiche urgence Orphanet visent à améliorer sa prise en charge globale, particulièrement celle des enfants de moins de 1 an qui ont un risque accru de non-réponse au traitement par immunoglobulines intraveineuses et d'anévrysme coronaire.

I. KONÉ-PAUT
Service de rhumatologie pédiatrique, Centre de référence des maladies auto-inflammatoires et de l'amylose inflammatoire (CEREMAIA), Université de Paris Saclay, Hôpital Bicêtre, LE KREMLIN-BICÊTRE.

La maladie de Kawasaki (MK) est une maladie inflammatoire systémique qui touche essentiellement les enfants de moins de 5 ans, avec une médiane d'âge de survenue de 2 ans. C'est une maladie aiguë dont on ne connaît pas le(s) facteur(s) de déclenchement. Toute sa gravité réside dans l'atteinte inflammatoire des vaisseaux, essentiellement de moyen calibre et *a minima* de petit calibre, qui touche précocement et majoritairement les artères coronaires chez 1/4 des patients non traités et jusqu'à 40 % chez ceux atteints avant l'âge de 1 an.

Si le traitement avant le 10e jour de fièvre par les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à forte dose (2 g/kg) a contribué à réduire significativement la fréquence de l'atteinte coronaire, il reste au moins deux grands défis :
– savoir reconnaître le plus tôt possible les manifestations initiales de la maladie : fièvre associée à des manifestations cutanéomuqueuses à la fois très évocatrices mais très peu spécifiques ;
– savoir identifier les 20 % de patients les plus à risque d'une absence de réponse au traitement par les IgIV en leur proposant une intensification thérapeutique car ils sont particulièrement exposés au développement des complications cardiaques dont les anévrysmes coronaires sont les plus fréquentes.

Il n'est pas encore possible aujourd'hui de relever ces deux défis pour tous les patients si bien que la MK reste la première cause de cardiopathie acquise dans les pays développés. Si on manque encore aujourd'hui de données et d'études cliniques pouvant servir de bases solides, diverses recommandations d'experts sont récemment parues dont le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour la MK, afin d'améliorer globalement la prise en charge de cette affection qui reste rare mais dont le profil clinique demeure hétérogène et l'évolution potentiellement sévère, voire exceptionnellement rapidement fatale [1-4].

Enjeu n° 1 : reconnaître la maladie de Kawasaki

Faire un diagnostic précoce est crucial car une prise en charge rapide et adaptée est un élément majeur du pronostic. La MK survient brutalement chez un enfant jusque-là en pleine santé. Elle commence avec une fièvre élevée décrivant des pics, souvent mal supportée (abattement, polypnée, cyanose des extrémités,

Fig. 1 : Rougeur oculaire et labiale (collection du service de rhumatologie pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre).

frissons), qui s'associe à une irritabilité (enfant grognon, inconsolable).

Des signes cutanéomuqueux sont souvent présents dès le début mais ils peuvent apparaître de façon non concomitante et donc avoir disparu au moment où l'enfant est examiné pour la première fois. Ils comportent une éruption cutanée polymorphe (le plus souvent morbilliforme, scarlatiniforme ou urticarienne), une hyperhémie conjonctivale non purulente bilatérale, un énanthème des lèvres et de l'ensemble de la cavité buccale avec des lèvres sèches et fissurées (chéilite) et une langue framboisée (avec desquamation des papilles filiformes, donnant une surface rouge et brillante) avec stomatite et énanthème pharyngé (***fig. 1***).

L'atteinte des mains et des pieds, plus fréquente dans les formes avec complications cardiaques, comporte un érythème, un œdème et une desquamation (signe tardif) (***fig. 2***).

L'adénopathie cervicale est souvent unique et volumineuse (plus de 1,5 cm) réalisant un "pseudo-adénophlegmon" qui peut faire errer le diagnostic vers une cause infectieuse.

Quatre des atteintes précédemment citées associées à une fièvre de plus de

Fig. 2 : Érythème palmaire (collection du service de rhumatologie pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre).

5 jours (ou 3 jours si tous les signes sont présents) constituent, selon la définition de l'American Heart association (AHA), un tableau de MK complète [2]. En l'absence de ces critères, la présence de dilatations ou anévrysmes coronaires permet de poser le diagnostic.

En pratique courante, le diagnostic de MK reste difficile à poser en raison du manque de spécificité des atteintes cliniques mimant aisément une infection virale, de survenue beaucoup plus courante. De plus, leur caractère fréquemment incomplet, notamment chez les patients les plus jeunes (> 1 an) identifiés pourtant comme les plus à risque de complications cardiaques, ou atypique (choc initial par myocardite, infarctus du myocarde ou hémopéricarde après rupture d'anévrysme coronaire par exemple) constitue un risque supplémentaire de retard du diagnostic.

La présence d'autres signes considérés comme non majeurs peut être une aide précieuse pour le diagnostic comme l'érythème sur la cicatrice du BCG, la chromonychie, l'érythème et la desquamation du périnée, et la présence d'un hydrocholécyste (***fig. 3***). L'inflammation biologique est en général très marquée avec une hyperleucocytose à PNN, une thrombocytose (à partir du 10e jour de fièvre) ou une thrombopénie (dans les formes les plus inflammatoires), une hypoalbuminémie et une élévation de la CRP. L'absence d'inflammation biologique exclut la MK.

Fig. 3 : Érythème et ulcération sur la cicatrice du BCG (collection du service de rhumatologie pédiatrique, Le Kremlin-Bicêtre).

Certaines formes sont particulièrement trompeuses ou atypiques et rappelées dans les recommandations de l'AHA [2] :
– nourrissons présentant une fièvre prolongée et une méningite aseptique inexpliquée ;
– nourrissons de moins de 6 mois avec fièvre et irritabilité inexpliquées ;
– nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée ou un choc inexpliqué avec des cultures bactériennes négatives ;
– nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée et une lymphadénite cervicale ne répondant pas aux traitements antibiotiques ;
– nourrissons ou enfants présentant une fièvre prolongée et un phlegmon rétro-pharyngé ou paratrachéal sans réponse aux antibiotiques.

Il existe également des formes digestives (diarrhée, angiocholite) et des formes neurologiques avec méningite aseptique.

Dépister les atteintes cardiaques et classer les lésions des coronaires

Tous les tissus cardiaques sont atteints par le processus inflammatoire : péricarde, myocarde, endocarde dont les valves. La vascularite est diffuse mais elle atteint plus particulièrement les artères coronaires.

L'atteinte myocardique survient avant l'atteinte coronaire et résulte de l'intensité de l'inflammation systémique ; elle est fréquente au début de la MK mais elle est généralement asymptomatique

Revues générales

1. Aucune atteinte à aucun moment (score Z toujours < 2)
2. Dilatation uniquement (score Z 2 à < 2,5)
3. Petit anévrysme (score Z ≥ 2,5 à < 5)
4. Anévrysme moyen (score Z ≥ 5 à < 10 et dimension absolue < 8 mm)
5. Anévrysme large et géant (score Z ≥ 10 ou dimension absolue ≥ 8 mm)

Tableau I: Classification des atteintes des coronaires [2].

ou réduite à une tachycardie isolée. Elle peut être rarement très bruyante (2-7 % des cas) et révéler la MK, avec dans ce cas plus de formes incomplètes. La péricardite est généralement asymptomatique ; elle peut aussi accompagner les autres atteintes cardiaques. Sa présence à la phase initiale de la maladie peut être une aide pour le diagnostic. L'atteinte valvulaire mitrale est présente dans ¼ des cas et asymptomatique. L'insuffisance aortique est plus rare et s'associe aux atteintes des coronaires [1].

Les atteintes des coronaires touchent 15-25 % des patients et peuvent atteindre 40 % chez les patients < 1 an [5]. Elles intéressent surtout la partie proximale des coronaires, ce qui facilite leur détection en échographie. Leur taille étant déterminante pour le pronostic, il convient d'utiliser la classification internationale qui prend en compte le score Z dont le calcul utilise les équations de Dallaire pour les coronaires et celle de Petersen pour l'aorte ascendante (***tableau I***) [6]. Un compte rendu type d'échographie est proposé dans le PNDS 2022 [1].

Enjeu n° 2 : reconnaître les patients les plus à risque d'atteinte coronaire, un enjeu crucial pour limiter les séquelles à long terme

Le risque individuel de développer des complications cardiaques est difficile à déterminer. Il est très lié à une non-réponse au traitement initial par les IgIV. Des scores ont été établis dans les populations asiatiques (notamment le score de Kobayashi, le plus utilisé) mais leur validité en dehors des populations asiatiques reste limitée [7]. Le score Kawanet a récemment été établi à partir d'une cohorte française [8]. Le score de Kobayashi reste très spécifique et garde donc une grande valeur s'il est positif. Le score Kawanet est lui beaucoup plus sensible (***tableau II***).

En l'absence, pour l'instant, de démonstration par les preuves, les avis d'experts ont identifié un risque d'anévrysme coronaire particulièrement élevé chez des sous-groupes de patients atteints de MK. Ces sous-groupes sont ceux âgés de moins de 1 an, ceux qui présentent des anomalies coronaires dès le début de la maladie, ceux ayant un choc cardiogénique et ceux chez qui l'inflammation biologique est particulièrement prononcée avec une hypoalbuminémie, une thrombopénie, voire des stigmates de syndrome d'activation macrophagique (hyponatrémie, cytopénie, cytolyse, fibrinopénie, hyperferritinémie) [1, 3, 4].

Sur la base de preuves apportées dans la population asiatique, l'adjonction de corticoïdes aux IgIV est aujourd'hui recommandée par les experts européens chez les patients appartenant à ces catégories à risque [1, 3, 4]. Cependant, des études sont encore nécessaires pour évaluer la reproductibilité de cette stratégie, particulièrement dans les populations non asiatiques.

Enjeu n° 3 : traiter le plus tôt possible

Le traitement de la MK vise à abattre l'inflammation systémique le plus rapidement possible, de préférence avant qu'elle atteigne les vaisseaux coronaires. Dans cette optique, l'ancienne définition de l'AHA, qui faisait considérer une fièvre de plus de 5 jours pour faire le diagnostic, a été diminuée à plus de 3 jours si tous les signes sont présents (au moins 4 critères de l'AHA), ce qui permet de gagner du temps [2]. Récemment, une fiche d'urgence et de régulation Samu a été publiée pour optimiser le parcours patient où qu'il se trouve [9].

1. Patients non identifiés comme "à risque" et sans trouble hémodynamique

Le traitement initial comporte une perfusion unique d'immunoglobulines polyvalentes intraveineuse à la dose de 2 g/kg associée à de l'aspirine à une

Nom	Variables	Valeur	Seuil	Ss	Sp
Kobayashi (2006)	Natrémie ≤ 133 mmol/L ASAT ≥ 100 IU/L Plaquettes ≤ 300 000 G/L CRP ≥ 100 mg/L Neutrophiles ≥ 80 % Début depuis ≤ 4 jours Âge ≤ 12 mois	(2 points) (2 points) (1 point) (1 point) (2 points) (2 points) (1 point)	≥ 5 points sur 11	43 %	83 %
Kawanet (2020)	ALAT ≥ 30 UI/L Hépatomégalie Lymphopénie < 2 400/mm^3 Délai de traitement < 5 jours	(1 point) (1 point) (1 point) (1 point)	≥ 2 points sur 4	77 %	60 %

Tableau II: Scores prédictifs de résistance aux IgIV. Ss : sensibilité chez les non-Asiatiques ; Sp : spécificité chez les non-Asiatiques.

POINTS **FORTS**

- Les indicateurs d'une forme sévère d'emblée sont : l'âge > 1 an, la présence d'un choc, d'un syndrome inflammatoire majeur et/ou d'un syndrome d'activation macrophagique, la présence de dilatations/anévrysmes coronaires précoces.
- La positivité du score de Kobayashi peut être prise en compte comme un risque de résistance dans des populations de toutes origines. Le score Kawanet de prédiction de résistance aux IgIV peut être utilisé pour toutes les populations non asiatiques.
- Une intensification thérapeutique est indiquée d'emblée chez les patients à risque (adjonction de corticoïdes aux IgIV).

dose anti-inflammatoire modérée de 30-50 mg/kg. Sur ce dernier point et du fait des résultats d'une méta-analyse remettant en question l'intérêt de l'aspirine à ces doses en phase aiguë, l'avis d'experts a admis l'utilisation de l'aspirine à la dose de 3-5 mg/kg (antiagrégante) d'emblée [10].

La réponse au traitement initial s'évalue par la survenue de l'apyrexie, la diminution rapide des signes de MK (notamment l'irritabilité) et la décroissance de la CRP. La VS est modifiée par l'emploi des IgIV et ne doit donc pas servir de marqueur de suivi. L'apyrexie survient entre 12 et 48 heures après le début des IgIV. L'absence de défervescence thermique ou une réascension de la fièvre après 48 heures (72 heures pour l'AHA) constitue une résistance au traitement, une situation à haut risque d'anévrysmes coronaires et doit faire considérer une intensification thérapeutique.

2. Patients identifiés comme "à risque"

Pour ces patients, les comités d'experts européens recommandent l'adjonction aux IgIV d'un traitement par les corticoïdes sur la base des résultats de l'étude japonaise RAISE [1, 3, 4, 11, 12]. En l'absence de preuve, divers schémas sont proposés : *per os* à la dose de 2 mg/kg, par voie intraveineuse à des doses de 0,8 mg/kg toutes les 12 heures ou encore sous forme de bolus de 20-30 mg/kg. La durée de ce traitement n'est pas déterminée mais tient compte de l'obtention d'une apyrexie et d'une normalisation des paramètres inflammatoires. La présence de troubles hémodynamiques (abattement, dyspnée, instabilité tensionnelle, hépatomégalie, tachycardie) nécessite une orientation en soins intensifs avec administration d'inotrope en sus des immunomodulateurs [9].

3. Traitements de deuxième ligne

Les traitements de deuxième ligne sont administrés après un échec des immunoglobulines intraveineuses dont la fréquence est d'environ 20 %. La nécessité de recourir à ces traitements constitue de fait un critère de gravité et nécessite de prendre contact avec un service expert de la MK pour ne faire perdre aucune chance au patient.

● *Deuxième perfusion d'IgIV*

C'est l'option qui reste la plus fréquemment choisie et encore recommandée par l'AHA, même si le niveau de preuve est inexistant avec une seule petite étude ouverte faisait état d'une fréquence de réponse de 50 % [1-3].

● *Corticoïdes*

L'utilisation des corticoïdes en deuxième intention peut être choisie seule ou en association avec des IgIV dans le cas où des anévrysmes coronaires sont déjà présents pour se donner plus de chances d'obtenir rapidement l'abattement de l'inflammation. Toutefois, les bénéfices directs de cette stratégie sur le développement ou la régression de lésions existante ne sont pas démontrés.

● *Biothérapies*

Les biothérapies anti-TNF (essentiellement l'infliximab) ont été les mieux évaluées, surtout en association avec les IgIV chez des patients ayant résisté à la première dose d'IgIV. Elles permettraient dans cette situation d'obtenir plus rapidement l'apyrexie et de diminuer la durée du séjour hospitalier [13]. Le faible effectif de patients inclus dans les différents groupes d'étude n'a pas permis de faire ressortir un effet supérieur sur les anévrysmes coronaires. Les traitements anti-interleukine 1, essentiellement l'anakinra (analogue synthétique du récepteur antagoniste de l'IL1, IL1RA), peuvent être efficaces mais pour l'instant seule une étude expérimentale et quelques cas et séries de cas reportés suggèrent son efficacité et l'intérêt de poursuivre avec des études comparatives [14].

4. Suivi des patients avec une MK durant les 45 premiers jours

La surveillance clinique est essentielle avec des évaluations pluriquotidiennes de la température, des paramètres hémodynamiques et des signes de MK tant que le patient est hospitalisé. La sortie est envisageable dès que l'apyrexie est confirmée (au moins 48 heures consécutives) et que la CRP a chuté d'au moins 50 %.

La surveillance de l'échographie cardiaque est cruciale. L'échographie initiale sera faite le plus tôt possible lors de la phase initiale. Chez les patients avec

Revues générales

une échographie normale rapidement apyrétiques, elle sera répétée au moins 2 fois durant les premiers 45 jours, période au cours de laquelle peuvent survenir de nouveaux anévrysmes coronaires. Dans les autres situations, elle sera répétée autant que nécessaire afin d'adapter au mieux la prise en charge. En l'absence de complication cardiaque, le traitement par aspirine pourra être arrêté après 6 semaines de suivi [1].

5. Prise en charge et évolution des anévrysmes coronaires

La taille des anévrysmes est un élément critique du pronostic et de l'évolution. Leur évaluation et leur suivi doit être géré par des cardiologues pédiatres experts. Les anévrysmes non géants régressent habituellement en taille mais les anévrysmes géants ne régressent pas complètement et ont tendance à se sténoser. Ces derniers sont aussi associés au risque de survenue d'événements cardiaques.

Les anévrysmes peuvent être multiples et toucher d'autres artères de taille moyenne : axillaires, brachiales, fémorales, pour citer les plus visibles cliniquement. Les patients ayant des anévrysmes de taille moyenne (ou plus) doivent continuer l'aspirine antiagrégante à vie. Ceux qui ont des anévrysmes géants (ou rapidement expansifs) doivent prendre des anticoagulants en plus de l'aspirine ; les anticoagulants seront poursuivis tant que la taille de l'anévrysme n'atteint pas le stade moyen [1-4].

BIBLIOGRAPHIE

1. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/pndskawasaki_version_finale_1.pdf
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW *et al.* Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*, 2017;135:e927-e999.
3. De Graeff N, Groot N, Ozen S *et al.* European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease - the SHARE initiative. *Rheumatology* (Oxford), 2019;58:672-682.
4. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D *et al.* Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child*, 2014;99:74-83.
5. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A *et al.* Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Arch Dis Child*, 2019;104:640-646.
6. Manlhiot C, Millar K, Golding F *et al.* Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*, 2010;31:242-249.
7. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K *et al.* Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation*, 2006;113:2606-2612.
8. Piram M, Darce Bello M, Tellier S *et al.* Defining the risk of first intravenous immunoglobulin unresponsiveness in non-Asian patients with Kawasaki disease. *Sci Rep*, 2020;10:3125.
9. https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Kawasaki_FR_fr_EMG_ORPHA2331.pdf
10. Huang YH, Hsin YC, Wang LJ *et al.* Treatment of Kawasaki Disease: A Network Meta-Analysis of Four Dosage Regimens of Aspirin Combined With Recommended Intravenous Immunoglobulin. *Front Pharmacol*, 2021;12:725126.
11. Kobayashi T, Saji T, Otani T *et al.* Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*, 2012;379:1613-1620.
12. Chen S, Dong Y, Yin Y *et al.* Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*, 2013;99:76-82.
13. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH *et al.* Infliximab *versus* second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021;5:852-861.
14. Koné-Paut I, Tellier S, Belot A *et al.* Phase II Open Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease. *Arthritis Rheumatol*, 2021;73:151-161.

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

Revues générales

Allergies aux allergènes végétaux non polliniques

RÉSUMÉ : Pendant longtemps, on a pensé qu'il existait une allergénicité croisée entre les pollens de graminées et les allergènes végétaux non polliniques présents dans les tiges et les feuilles des végétaux.

La publication de cas cliniques très particuliers comme l'allergie au jus de pelouse a permis d'expliquer certaines situations cliniques insolites par des réactions adverses, allergiques ou non, vis-à-vis des végétaux. C'est le cas de diverses réactions cutanées allergiques ou toxiques, de l'anaphylaxie associée à la pratique de la luge d'été, de certaines anaphylaxies après passage ou course dans des hautes herbes, des phytodermatoses dont le prototype est la dermite des prés. Il faut cependant éliminer les diverses anaphylaxies d'effort, l'asthme induit par l'exercice physique et les angiœdèmes récidivants.

Les syndromes inhabituels d'anaphylaxie décrits dans cette revue sont proches les uns des autres et certainement multifactoriels, survenant tout autant chez des individus non atopiques qu'atopiques, L'effort physique, le stress, les émotions, la chaleur, l'abrasion des téguments favorisant le passage transcutané des allergènes sont des facteurs associés qui aggravent les symptômes. En dehors de la dermite des prés, certaines de ces situations sont mal connues.

G. DUTAU
Allergologue, pneumologue, pédiatre, TOULOUSE.

Pendant de nombreuses années, une allergénicité croisée entre les pollens de graminées et les allergènes végétaux non polliniques, situés en particulier dans les tiges et les feuilles des plantes, a été considérée comme probable. Toutefois, cette possibilité d'homologie est relativement faible et n'explique que très partiellement les symptômes de rhinite, d'asthme ou d'anaphylaxie survenant chez les patients uniquement atteints de symptômes allergiques au contact des végétaux. C'est surtout le cas des employés qui s'occupent de l'entretien des espaces verts, mais aussi des particuliers, surtout les adeptes du jardinage ou de loisirs de plein air.

Ces situations sont mal connues, voire inconnues de nombreux praticiens de première ligne, pédiatres et généralistes.

Tableaux cliniques

Plusieurs tableaux cliniques ont été décrits dont la survenue inclut l'inhalation d'aérosols d'allergènes, le passage transcutané d'allergènes végétaux *via* une peau lésée, des réactions de contact à type d'eczéma, les effets de l'effort, du stress et ceux du soleil. Certaines de ces affections sont des maladies professionnelles [1].

1. Allergie au jus de pelouse

L'allergie au jus de pelouse (AJP) associe une activité physique et une exposition aux végétaux au cours de l'entretien des espaces verts comme le désherbage, le fauchage des hautes herbes et la coupe du gazon [2-8]. L'AJP affecte les professionnels, mais aussi les particuliers.

Revues générales

>>> Les premiers cas ont été décrits à la fin des années 1970 par Niinimäki *et al.* [2] qui ont effectué des *scratch tests*[1] avec du gazon frais et trituré chez 149 patients atteints de pollinoses aux graminées, parmi lesquels 6 avaient une rhino-conjonctivite en tondant le gazon. Ces tests furent négatifs. Ces auteurs montrèrent, mais sans trouver d'explication, que les patients atteints d'allergies polliniques n'étaient pas sensibilisés aux mixtures d'herbes qui, par conséquent, ne contenaient pas d'allergènes croisants avec les pollens des plantes étudiés. Dès 1977, la possibilité de réactions allergiques à la coupe du gazon avait été identifiée, mais elle resta longtemps confondue avec l'allergie pollinique dans l'esprit des médecins, y compris celui des allergologues.

>>> Presque 20 ans plus tard, en 1995, Subiza *et al.* [3] ont rapporté le cas d'un homme de 25 ans, jardinier depuis 4 ans, qui au bout de 2 ans d'activité présentait des épisodes de rhinite avec prurit, éternuements, toux et asthme. Ces épisodes avaient nécessité à plusieurs reprises son admission aux urgences. Les caractéristiques cliniques principales de ce patient étaient particulières :
– ses symptômes survenaient uniquement lors de la coupe de gazon à base d'ivraie (*Lolium perenne* ; angl. : *ray-grass*) ;
– il n'avait aucun symptôme pendant les vacances et même au printemps, au moment de la pollinisation des graminées ;
– son examen clinique était normal ainsi que l'exploration fonctionnelle respiratoire en dehors d'une discrète hyperréactivité bronchique.

Le diagnostic d'AJP fut affirmé par les résultats suivants :
– les *prick tests* (PT) étaient positifs vis-à-vis d'un extrait de feuilles (induration de 11 mm x 9 mm) et contre les pollens d'ivraie (induration de 7 mm x 5 mm), mais chez 5 témoins ils étaient négatifs à la fois pour les feuilles et le pollen d'ivraie ;
– le dosage des IgE sériques spécifiques (IgEs) était modérément positif vis-à-vis des extraits de feuilles (0,36 IU/mL) et du pollen (0,97 UI/mL) ;
– le test de provocation bronchique (TPB) en double aveugle vis-à-vis des extraits de feuilles était fortement positif avec chute de 49 % du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) (au bout de 20 minutes) et de 21 % (au bout de 8 heures), mais le TPB était négatif chez 2 témoins atteints d'asthme non allergique.

Les auteurs avançaient alors plusieurs explications :
– le rôle de l'effort physique, mais il était très modéré ;
– l'inhalation de moisissures présentes sur les feuilles des végétaux et dispersées par la coupe du gazon, mais les PT étaient négatifs pour ces moisissures ;
– et surtout une sensibilisation aux allergènes des feuilles d'ivraie.

À l'appui de l'hypothèse d'une sensibilisation aux feuilles d'ivraie, les arguments retenus étaient :
– la sensibilisation aux feuilles ;
– l'existence de 2 cas antérieurs semblables décrits par Morrow-Brown [4] et Fernandez-Caldas [5] qui pouvaient être expliqués par une sensibilisation aux feuilles de graminées chez des patients atteints à la fois d'une pollinose et d'urticaire au contact des feuilles, quelle que soit la saison de l'année.

Finalement, constat important, le sérum du patient réagissait à plusieurs protéines de poids moléculaire compris entre 34 et 80 kilodaltons (kDa). Une allergie par inhalation d'aérosols de jus de graminées, formé au cours de la coupe du gazon – allergie au jus de pelouse – était alors évoquée [3].

>>> En 2006, Ledent *et al.* [6] ont rapporté deux nouveaux cas d'AJP survenus l'un au moment de la coupe de l'herbe, l'autre au cours du ramassage du gazon coupé. Le patient n° 1, non sensibilisé au pollen de dactyle ou à diverses moisissures dont *Alternaria* et *Cladosporium*, présentait une importante réaction cutanée au jus de pelouse (induration à 10 mm) avec un test témoin codéine positif à 5 mm. Le patient n° 2, atteint de rhino-conjonctivite allergique, avait des PT positifs au pollen de dactyle (induration à 22 mm) et au jus de pelouse (induration à 4 mm). Chez ces deux patients, le dosage des IgEs par la technique du Rast était positif au jus de pelouse (0,33 kUA/L et 9,5 kUA/L).

>>> Ces allergies, le plus souvent professionnelles, surviennent chez les jardiniers et les employés qui s'occupent de l'entretien des espaces verts, mais aussi chez certaines personnes de la population générale qui font du jardinage. Les symptômes ne sont pas spécifiques (conjonctivite, éternuements, toux, urticaire, asthme, anaphylaxie), mais les circonstances de survenue sont très évocatrices. En effet, la manipulation de gazon tondu et l'inhalation d'aérosols de jus de pelouse au moment de la coupe sont responsables des symptômes allergiques, le plus souvent indépendamment d'une allergie pollinique, mais il peut exister quelques exceptions.

>>> En 2006, un allergène de 56 kDa présent dans le jus de pelouse a été reconnu par les IgEs des patients de Ledent *et al.* [6-8]. C'est la RuBisCO, une sous-unité de la ribulose 1,5-diphosphate carboxylase/oxygénase, enzyme qui permet la fixation du CO_2 dans la biomasse végétale[2].

>>> *A priori* ces observations sont rares, car nous n'en avons recensé qu'une dizaine [2-9], mais il est possible que leur

[1] Le *scratch test*, pratiquement abandonné, consiste à appliquer un allergène sur la peau après l'avoir décapée à l'alcool. La référence des tests cutanés d'allergie est le *prick test* qui consiste à piquer l'épiderme à travers une goutte de l'allergène préalablement déposée sur la peau.
[2] La RuBisCO sous ses différentes formes est la protéine la plus abondante sur Terre. Elle représente environ 30 à 50 % des protéines solubles des feuilles des plantes. Elle permet la fixation du dioxyde de carbone CO_2 dans la biomasse végétale en initiant le cycle de Calvin, grâce à l'énergie solaire captée par la chlorophylle. https://fr.wikipedia.org/wiki/Rubisco (consulté le 5 août 2020).

fréquence soit sous-évaluée, car elles sont encore confondues avec une pollinose. Il n'est pas exclu que l'effort soit un facteur aggravant. Le port de masque de protection est conseillé aux jardiniers professionnels ou amateurs atteints d'allergie au jus de pelouse.

2. Réactions cutanées allergiques et toxiques

Gambillara *et al.* [1] classent ces réactions en 5 catégories :
– les dermatites de contact allergiques aiguës (placards, macules, vésicules, bulles) et chroniques (avec lichénification et parfois infection) ;
– les dermatites de contact irritatives (mécaniques ou chimiques) ;
– les urticaires de contact IgE-médiées associées à des toxines et non IgE-médiées chez les sujets atopiques ;
– les phyto-photodermatoses, le plus souvent phototoxiques, rarement photoallergiques ;
– les dermatites de contact par allergie aux bois.

● *Dermatites de contact allergiques*

Elles se caractérisent par des lésions qui s'étendent au-delà de la zone touchée par les allergènes de la plante en cause, ce qui les distingue de la dermatite de contact irritative qui reste limitée aux zones de contact. Les lésions apparaissent 5 à 7 jours après le premier contact avec l'allergène pour récidiver par la suite après chaque contact, mais plus rapidement, en 1 ou 2 jours [1]. Les personnes exposées sont aussi celles qui pratiquent le jardinage.

Les plantes responsables sont très nombreuses mais on peut indiquer par exemple les chrysanthèmes, les primevères, l'ail et l'oignon. La liste des substances responsables, variables selon la famille des plantes, est impressionnante [1]. Citons, par exemple, les alkyls-catéchols et résorcinols (Anacardiacées), lactones et sesquiterpènes (Composées), les furocoumarines (Apiacées telles que carotte, persil, céleri), les flavonoïdes (primevère).

Il existe d'autres substances responsables de dermatite de contact allergique comme en Amérique du Nord le *poison ivy* (lierre toxique)[3] et le *poison oak* (chêne toxique)[4]. Le mancenillier (*Hippomane mancinella*, angl. : *manchineel tree*) de la famille des Euphorbiacées est un arbre toujours vert de 2 à 10 mètres de haut qui pousse en particulier aux Antilles et en Amérique centrale. Il est présent sur les plages où il sert de coupe-vent et de stabilisateur du sable. La sève de l'arbre contient une substance toxique qui servait à "empoisonner" les flèches des chasseurs. Les autochtones évitent soigneusement cet arbre mais pas les touristes ! Le contact avec les feuilles ou le fruit (pomme des plages) entraîne une dermatose avec érythème puis lésions bulleuses. L'antidote le plus souvent utilisé est l'olivier du bord de mer (*Bortia daphnoïdes*).

● *Dermites de contact irritatives*

Dans ce groupe complexe, on incrimine des causes mécaniques comme des lésions cutanées provoquées par des épines (rosiers), des poils irritants (orties), des glochides[5] (cactées), souvent inversement proportionnelles à la taille de l'épine [1], et des causes chimiques qui sont très nombreuses comme les enzymes protéolytiques (papaïne, broméläine), l'acide formique (orties), la capsaïcine (piments), mais il en existe beaucoup d'autres [1].

● *Anaphylaxie par contact cutané d'allergènes végétaux*

Quelques observations d'anaphylaxie par contact cutané avec certains allergènes végétaux chez des individus dont la peau peut être saine, mais plus souvent abrasée, ont été rapportées. Dans ces cas, la plupart des patients avaient des antécédents d'allergie pollinique.

>>> Miesen *et al.* [10] ont décrit le cas d'un homme de 33 ans qui, après une chute sur un terrain de football ayant entraîné une importante abrasion cutanée prétibiale, mesurant 10 cm x 16 cm avec lacération de la peau, développa un choc anaphylactique avec collapsus. Son état clinique s'améliora rapidement après une oxygénothérapie, une perfusion de sérum salé et de la clémastine IV. La forte élévation de la méthylhistamine sérique au moment du collapsus (297 mmol/L) était en faveur d'un mécanisme IgE-dépendant.

Chez ce patient qui avait des antécédents d'urticaire de contact aux herbes, les PT furent positifs vis-à-vis de plusieurs graminées. Les auteurs expliquent les symptômes d'anaphylaxie par la pénétration rapide d'allergènes végétaux, à la fois polliniques et non polliniques, à travers la peau abrasée d'un sujet allergique

[3] C'est en particulier le sumac grimpant ou sumac vénéneux (*Toxicodendron radicans*), liane de la famille des Anacardiacées, commun dans tout le territoire des États-Unis, qui entraîne une dermatite de contact très prurigineuse, apparaissant le plus souvent 1 ou 2 jours après le contact et pouvant se surinfecter. Possibilité de réactions plus tardives après le contact. https://fr.wikipedia.org/wiki/Sumac_grimpant (consulté le 7 août 2020). Traitement : rincer à l'eau froide, surtout ne pas appliquer de dermocorticoïdes ou d'antihistaminiques qui aggraveraient les lésions, mais appliquer des compresses froides et des lotions calmantes. https://frenchdistrict.com/atlanta-georgie/articles/poison-ivy-georgie-orties-herbe-puce/ (consulté le 7 août 2020).

[4] C'est le poison du chêne vénéneux, surtout présent dans l'ouest des États-Unis. Possédant en général 3 feuilles mais parfois jusqu'à 7 par groupe de feuilles, c'est un arbuste ressemblant à de la vigne. https://presmarymethuen.org/fr/dictionary/what-s-the-difference-between-poison-oak-and-poison-ivy/ (consulté le 7 août 2020).

[5] Ce sont des coussinets d'aiguillons barbelés, fins. La substance irritante est l'urushiol des soies, généralement millimétriques, émergeant de l'aréole des Cactées, se détachant au moindre contact, responsables d'irritations cutanées mais aussi de surinfections par diverses bactéries. https://fr.wikipedia.org/wiki/Glochide (consulté le 5 août 2020).

Revues générales

Fig. 1 : Piste de luge d'été (coll. G. Dutau).

aux pollens. Le rôle adjuvant de l'effort physique pouvait aussi être invoqué [10].

>>> Spitalny *et al.* [11] ont décrit les cas de 5 personnes qui avaient présenté des épisodes d'anaphylaxie après avoir pratiqué la "luge d'été" (angl. : *alpine slide*). Également appelée *bob-luge*, la luge d'été consiste à glisser avec des petits véhicules indépendants et libres dont l'utilisateur peut contrôler la vitesse[6] sur des pistes dont la déclivité est plus ou moins forte, agrémentée de bosses et de virages. Ces pistes sont en en ciment ou en métal, et les luges peuvent glisser sur des rails[7] (***fig. 1***)

>>> En dehors des observations de Spitalny *et al.* [11], survenues pendant l'été 1984, deux autres publications, également de 1984, font aussi état de symptômes d'anaphylaxie associés à la luge d'été [12, 13]. Une revue de la littérature ne nous a pas permis d'en trouver d'autres mais Spitalny *et al.* [11], revoyant les incidents survenus dans les parcs de loisirs des États-Unis, avaient comptabilisé 27 cas similaires, parmi lesquels 22 avaient présenté des abrasions cutanées, en période estivale[8].

Il semble que l'anaphylaxie soit associée au contact de la peau fragilisée par des écorchures avec les allergènes des herbes qui se trouvaient autour des pistes[9]. La rupture de la barrière cutanée est invoquée au cours de ce syndrome souvent ignoré appelé "*alpine slide anaphylaxis*" [11-13]. Toutefois, l'anaphylaxie est probablement multifactorielle, associant l'effort, le stress et les contacts allergéniques, surtout en cas de chute sur les zones herbeuses entourant les pistes.

● *Anaphylaxie après course dans les hautes herbes*

Deux observations d'anaphylaxie après une course dans des hautes herbes ont été décrites chez un adulte [14] et un enfant [15], incluant un contact prolongé avec les tiges de graminées céréalières ou fourragères.

>>> Swaine et Riding [14] ont rapporté le cas d'un sportif qui fut admis dans une unité d'urgences hospitalières pour un collapsus avec urticaire diffuse où son état nécessita une réanimation intensive. Il avait couru dans un champ de blé pour retrouver son chemin ! Atteint d'asthme et d'urticaire d'effort, il avait des PT positifs au pollen de blé. La physiopathologie de cette anaphylaxie fait probablement intervenir une surexposition au pollen de blé, mais aussi un contact avec les tiges de la plante, l'effort physique associé à la sudation et aussi l'émotion d'avoir perdu son chemin…

>>> Tsunoda *et al.* [15] ont décrit un cas semblable chez un enfant de 8 ans dans un champ de graminées (dactyle pelotonné ; angl. : *orchard grass*). Admis aux urgences dans un tableau de gêne respiratoire avec stridor et urticaire diffuse, il jouait une heure plus tôt avec des camarades dans un champ près d'un cours d'eau. L'endoscopie montra un œdème diffus des voies respiratoires (nez, cordes vocales, trachée). Le tableau s'améliora 6 heures après une nébulisation d'adrénaline et l'injection IV de 150 mg d'hydrocortisone. Le dosage des IgEs (Rast) fut ultérieurement positif au dactyle (67,5 kU_a/L). Cet enfant avait des antécédents d'allergie aux pollens de cèdre du Japon [15].

● *Phytodermatoses*

Les phyto-photodermatoses sont dues le plus souvent à des réactions phototoxiques et, très rarement, à des réactions allergiques. Le prototype des phytodermatoses toxiques est la dermite des prés, dénommée "pastanargue" dans le langage populaire, fréquente chez le jeune enfant, mais possible à tout âge (***fig. 2 et 3***). Elle est due au contact de la peau avec des plantes phototoxiques contenant des furocoumarines, en association avec une exposition solaire[10] et une humidité de la peau due à la sueur et/ou à une baignade.

Fig. 2 : Dermite des prés : lésions vésiculo-pustuleuses des mains surinfectées chez un enfant de 8 ans qui s'était baigné en rivière et avait joué dans les herbes par beau temps (coll. G. Dutau).

[6] Un manche situé en avant du conducteur permet de freiner, mais aussi d'accélérer !
[7] Une requête sur Google avec le terme "luge d'été" montre que la plupart des stations de montagne en sont équipées pour l'été (Annecy, Chamonix, Les Angles, Les Saisies, Guzet, Luchon, Mont-Dore, Morzine, Super-Besse, Serre-Chevalier, etc.) et même d'autres localités de plaine (Toulouse).
[8] En montagne, la saison pollinique est décalée d'au moins 2 mois par rapport à la plaine.
[9] Il semble qu'au début les pistes aient été installées à même le sol dans les terrains herbeux, mais par la suite elles ont pu être notablement surélevées.
[10] La longueur d'onde du rayonnement est égale ou supérieure à 320 nm.

Fig. 3 : Même patient : lésions des plantes des pieds (coll. G. Dutau).

Les symptômes sont typiquement des éruptions rouges dessinant des formes végétales (tiges, herbes, feuilles) sur les zones exposées aux plantes et au soleil. Le plus souvent, l'évolution se fait vers des bulles, de volume souvent important, confluentes, pouvant se surinfecter.

Le traitement est symptomatique (dermocorticoïdes, antiseptiques). On peut observer une hyperpigmentation cutanée résiduelle, comme dans beaucoup de dermatoses par contact végétal. La prévention des récidives consiste à porter des vêtements, à recommander d'éviter le contact avec les herbes et, en particulier pour les enfants, à ne pas marcher pieds nus sur l'herbe mouillée. Les plantes responsables sont essentiellement les Ombellifères (céleri, carotte, persil, etc.), les Rutacées (citron, orange, etc.) et les Moracées (figuier).

- ***Allergies aux bois***

Les dermatites de contact par allergie aux bois concernent surtout les bois tropicaux et rarement les "bois indigènes" (français). Les allergènes sont principalement dans le cœur du bois. Les activités concernées sont les métiers du meuble, l'ébénisterie, la menuiserie, les métiers de la construction (charpentiers) [1].

- ***Anaphylaxies par contamination des équipements de plongée sous-marine***

Deux cas, certes anecdotiques mais sévères, ont été décrits chez des plongeurs atteints de pollinose. Avant la plongée, ils avaient rempli leurs bouteilles à l'air libre dans un endroit riche en pollens auxquels ils étaient allergiques [16, 17].

POINTS **FORTS**

- L'allergie au jus de pelouse (AJP) associe une activité physique et une exposition aux végétaux au cours de l'entretien des espaces verts. Elle peut aussi toucher les particuliers adeptes du jardinage.
- L'AJP est due à une IgE réactivité à la RuBisCO contenue dans les feuilles et les tiges, enzyme qui permet la fixation du CO_2 dans la biomasse végétale.
- Les réactions cutanées allergiques (RCA) et toxiques, nombreuses, se caractérisent par des lésions qui s'étendent au-delà de la zone touchée par les allergènes de la plante en cause, ce qui les distingue de la dermatite de contact irritative qui reste limitée aux zones de contact.
- Les lésions de RCA apparaissent 5 à 7 jours après le premier contact avec l'allergène pour récidiver par la suite après chaque contact, mais plus rapidement, en 1 ou 2 jours.
- Les dermites de contact irritatives sont dues à des piqûres provoquées par des épines (rosiers), des poils irritants (orties), des glochides (cactées), souvent inversement proportionnelles à la taille de l'épine.
- Les dermites de contact chimiques sont associées à de nombreuses substances parmi lesquelles se trouvent les enzymes protéolytiques (papaïne, bromélaïne), l'acide formique (orties), la capsaïcine (piments), etc.
- La dermite des prés (phyto-photodermatose) est due au contact de la peau avec des plantes phototoxiques contenant des furocoumarines, en association avec une exposition solaire et une humidité de la peau due à la sueur et/ou à une baignade.

Diagnostic différentiel

1. Anaphylaxies d'effort

Premiers diagnostics différentiels à écarter, les anaphylaxies d'effort regroupent au moins 4 situations différentes :
– l'anaphylaxie induite par l'exercice physique isolé (AIEP) ;
– l'anaphylaxie induite par l'ingestion d'aliments et l'exercice physique (AIEPIA) ;
– l'anaphylaxie postprandiale (APP) ;
– les anaphylaxies dites idiopathiques qui sont plus souvent un cadre en attente de diagnostic [18].

>>> L'AIEP est facile à distinguer de l'asthme induit par l'effort (AIE) et des urticaires cholinergiques (UC) (***tableaux I et II***). Les lésions d'urticaire, punctiformes au cours de l'UC (2-4 mm), sont larges au cours de l'AIEP (10-15 mm), mais il existe des formes intermédiaires (***fig. 4 et 5***).

>>> L'AIEPIA survient le plus souvent lorsqu'un effort physique, le plus souvent prolongé et à type d'endurance, fait suite à l'ingestion d'un aliment, et

Revues générales

Formes cliniques	Urticaire cholinergique	Formes intermédiaires	Anapylaxie induite par l'exercice
Urticaire			
Papules	Punctiformes	Punctiformes	Plus larges
Dimension	2-5 mm	2-5 mm	10-15 mm
Facteurs déclenchants	Chaleur Exercice Émotions	Exercice	Exercice
Hypotension	-	+	+
Wheezing	±	-	-
Diminution des débits expiratoires	+	-	-
Histaminémie	+	+	+
Tests de provocation	Reproductibilité (+++)	Reproductibilité (inconstante)	Reproductibilité (±)

Tableau I : Signes et symptômes de l'urticaire cholinergique et des anaphylaxies induites par l'exercice physique (coll. G. Dutau).

1. Épisodes de collapsus (syncope) et/ou d'obstruction des voies aériennes supérieures (œdème laryngé) avec "flush" ou urticaire généralisée récurrents (au moins à 2 reprises)
2. Papules d'urticaire de plus de 10 mm de diamètre
3. Le collapsus n'est pas dû au dysfonctionnement cardiaque, pulmonaire ou cérébral
4. L'anaphylaxie n'est pas secondaire à une élévation de la température corporelle (bain chaud, douche, fièvre)

Tableau II : Critères de l'anaphylaxie induite par l'exercice physique (AIEP) (coll. G. Dutau).

Fig. 4 : Urticaire cholinergique (main, poignet et début de l'avant-bras) : petites lésions (2-4 mm) (coll. G. Dutau).

c'est rarement la séquence inverse. Le sujet est sensibilisé à l'aliment (PT et/ou dosage d'IgEs positifs) mais la seule ingestion de l'aliment n'entraîne de

Fig. 5 : Urticaire d'effort : lésions confluentes des bras et de l'avant-bras (10 mm et davantage) (coll. G. Dutau).

symptôme que si un effort fait suite. De nombreux aliments sont en cause : pain ou pâtes, céleri, raisin, pomme, escargot, oignon, etc. [18]. Un sous-groupe d'AIEPIA est dû à une sensibilisation aux céréales (gliadine) [18].

>>> L'APP ou syndrome de Novey [19] n'est pas liée à un aliment particulier : les symptômes (choc, collapsus) sont la conséquence d'un désamorçage cardiaque faisant suite à une mobilisation sanguine dans le territoire splanchnique associée à la digestion.

2. Angiœdèmes récidivants

Les angiœdèmes (AO) récidivants, soit histaminiques (allergiques ou non), soit bradykiniques (anciennement œdèmes angioneurotiques héréditaires), se caractérisent par des œdèmes sous-muqueux et/ou sous-cutanés transitoires, récidivant lors de crises pouvant mettre en jeu le pronostic vital (détresse respiratoire brutale et imprévisible) [20, 21].

Les angiœdèmes bradykiniques affectent plusieurs types :
– AO héréditaire par déficit en inhibiteur de la C1 estérase (C1inh) avec 2 types (type 1 = diminution de l'activité et de la concentration de C1inh ; type 2 = activité réduite mais concentration normale de C1inh) ;
– AO héréditaire ou type 3 avec C1inh normal (mutation du gène du C1inh avec augmentation de l'activité des kininogénases) ;
– AO non héréditaire par déficit acquis en C1inh ;
– AO secondaire à la prise de médicaments interférant avec le métabolisme de la bradykinine [2, 4].

Le traitement des angiœdèmes bradykiniques associe le concentré plasmatique de C1inh en IV, les antagonistes des B2-récepteurs de la bradykinine par voie sous-cutanée. Le traitement de fond est l'acide tranexamique pour diminuer la fréquence et l'intensité des poussées.

3. Asthme induit par l'effort

L'asthme induit par l'effort (AIE) se manifeste par des sifflements respiratoires (*wheezing*) dans les minutes qui suivent l'arrêt d'un effort physique, surtout l'hiver, par inhalation d'air froid et sec. Le bronchospasme débute le plus souvent à l'arrêt de l'exercice, pendant la phase de récupération. Il dure 5 à 10 minutes, rarement plus, puis régresse spontanément en moins de 30 à 60 minutes [22, 23].

L'AIE peut s'associer à une allergie pollinique lors des jeux et sports de plein air pratiqués au printemps. Toutefois, au cours de plusieurs situations cliniques, d'allergie aux herbes, l'effort peut être un facteur adjuvant (voir ci-dessus).

L'allergie aux pollens de graminées est à la fois un diagnostic différentiel et une association : les symptômes sont la rhino-conjonctivite et l'asthme au moment de la saison des graminées (avril-juin). Les PT sont fortement positifs au pollen (phléole, dactyle). Le dosage des IgEs est surtout utile si une désensibilisation spécifique est nécessaire. Dans la pollinose typique, il n'y a pas de sensibilisation à la RuBisCO.

Conclusion

Les syndromes inhabituels d'anaphylaxie décrits dans cette revue sont proches les uns des autres et certainement multifactoriels. Ils surviennent tout autant chez des individus non atopiques qu'atopiques, allergiques au pollen ou non. Le facteur décisif est le contact avec les allergènes des feuilles végétales, confirmé par la mise en évidence du rôle de la RuBisCO. Toutefois, l'effort physique, le stress, les émotions, l'abrasion cutanée favorisant le passage des allergènes, la chaleur, etc. sont également des facteurs associés. Hormis la dermite des prés, la plupart de ces situations insolites sont souvent peu connues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gambillara E, Spertini F, Leimgruber A. *Rev Med Suisse*, 2010;6:824-829.
2. Niinimäki A. Allergy to grass juice. *Acta Allergol*, 1977;32:192-194.
3. Subiza J, Subiza JL, Hinojosa M *et al.* Occupational asthma caused by grass juice. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;96(5 Part 1):693-695.
4. Morrow Brown H. Grass juice is an allergen as well as grass pollen. Proceedings of the 14th Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunotogy, Berlin. *Allergologie*, 1989;B1366E:23.
5. Fernandez-Caldas E, Bandele EO, Dunnette SL. Rye grass cross-reacting allergens in leaves from seven different grass species. *Grana*, 1992;31:157-159.
6. Ledent C, Mairesse M, Leduc V. Allergie respiratoire au jus de pelouse. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:358-359.
7. Mairesse M, Leduc V, Ledent C. Allergie au jus de pelouse : pathologie du jeune. *Rev Fr Allergol*, 2006;46:594-595.
8. Leduc V, de Lacoste de Laval A, Ledent C *et al.* Allergie respiratoire aux protéines de feuilles, implication d'un nouvel allergène. *Rev Fr Allergol*, 2008;48:521-525.
9. Grimm I. Grass juice asthma. A contribution to the theme "fragrance allergy". *Z Hautkr*, 1976;51:7-8.
10. Miesen WM, de Monchy JG, Dubois AE. Anaphylaxis on skin exposure to grass. *Allergy*, 2001;56:799-800.
11. Spitalny KC, Farnham JE, Witherell LE *et al.* Alpine slide anaphyalxis. *N Engl J Med*, 1984;310:1034-1037.
12. Salberg DJ. Alpine slide anaphylaxis. *N Engl J Med*, 1984;311:603-604.
13. Becker CE. Alpine slide anaphylaxis. *J Occup Environ Med*, 1984;26:10.
14. Swaine IL, Riding WD. Respiratory arrest in a male athlete after running through a wheat field. *Int J Sports Med*, 2001;22:268-269.
15. Tsunoda K, Ninomiya K, Hozaki F *et al.* Anaphylaxis in a child playing in tall grass. *Allergy,* 2003;58:955-956.
16. D'Amato G, Noschese P, Russo M *et al.* Pollen asthma in the deep. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104 (3 Pt 1):710.
17. Astarita C, Gargano D, Di Martino P. Pollen trapped in a scuba tank: a potential hazard for allergic divers. *Ann Intern Med*, 2000;132:166-167.
18. Dutau G. Anaphylaxie induite par l'exercice physique et l'ingestion d'aliments. De la physiopathologie à la prise en charge. *Médecins du sport*, 2012;107:26-34.
19. Novey HS, Fairshter RD, Salness K *et al.* Postprandial exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 1983;71:498-504.
20. Braun JJ, de Blay F. L'angiœdème laryngé vu par l'ORL. *Rev Fr Allergol*, 2012;52:153-156.
21. Bork R. Recurrent angioedema and the treat of asphyxiation. *Dtsch Arztebl Int*, 2010;107:408-414.
22. Karila C. Asthme induit par l'exercice. *In:* G. Dutau "*Actualités en pneumologie et en allergologie*". Collection "Références en Pédiatrie", Elsevier, Paris, 2002: 33-51.
23. Dutau G. Sport, asthme et allergies. Une augmentation de prévalence. *Médecins du sport*, 2012;109:22-34.

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

Peau et médecine légale

Attention à l'érosion des réflexes !

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

Cas clinique

Un dermatologue a repris le suivi d'un patient, alors âgé de 52 ans, atteint d'une maladie de Darier. Le diagnostic de maladie de Darier a été porté à l'âge de 35 ans chez ce patient. Il s'agit d'un Darier familial : sa mère, deux sœurs et un frère en sont également atteints avec des phénotypes variables.

Son état cutané s'aggrave surtout avec le stress et peu à la chaleur (contrairement à la forme classique de Darier qui s'aggrave à la macération et à la transpiration des patients), mais en cas de poussée de Darier le Soriatane s'avère très efficace.

Le patient n'a pas d'antécédents particuliers : il signale deux épisodes de "boutons de fièvre" mais ne rapporte pas d'herpès génital.

Le dermatologue voit en urgence le patient pour prurit majeur, atteinte du visage et des creux poplités et échec du Soriatane. Il suspecte un eczéma sévère. Après avoir effectué un bilan biologique, il prescrit de la ciclosporine *per os* (efficace à la fois pour un eczéma et un Darier) et un dermocorticoïde.

L'éruption s'étend et le patient devient érythrodermique. Le dermatologue effectue une biopsie (qui confirmera un Darier), prescrit des corticoïdes *per os* et le patient est hospitalisé. L'observation médicale hospitalière note "*patient érythrodermique, fébrile, papules et érosions de l'abdomen, atteinte palpébrale avec suintement*". La PCR HSV1 (herpès simplex virus 1) reviendra positive 1 semaine après le prélèvement et le patient est alors mis sous aciclovir IV.

Au total, le patient présente une érythrodermie sur Darier (confirmée par l'histologie) avec surinfection herpétique responsable d'un syndrome de Kaposi-Juliusberg. Il a malheureusement une atteinte oculaire due à la surinfection herpétique à l'origine d'une perte de la vision de l'œil gauche.

1. Griefs et doléances du patient

Une perte de la vision de l'œil gauche est constatée alors que l'œil droit n'avait que 4/10. Du fait de l'atteinte visuelle majeure, il existe une perte d'autonomie avec impossibilité de conduire. Il y a également des préjudices esthétiques, notamment des séquelles palpébrales. De même, il est fait état de souffrances physiques et de séquelles psychologiques.

2. Discussion médico-légale

La maladie de Darier est une dermatose acantholytique rare de transmission autosomique dominante [1]. Le syndrome de Kaposi-Juliusberg est exceptionnel sur Darier mais connu des dermatologues [2]. En effet, en raison de son acantholyse, la maladie de Darier prédispose aux surinfections herpétiques et pyogéniques [3, 4].

Dans cet accedit, le délai de réception de la PCR cutanée HSV (1 semaine) et surtout la mise en route tardive de l'aciclovir sont à l'origine d'une perte de chance pour le patient de conserver son œil.

Les postes de préjudices sont principalement ophtalmologiques :
– souffrances endurées : 3/7 ;
– préjudice esthétique temporaire : 4/7 ;
– AIPP (atteinte à l'intégrité physique et psychique) : 37 % (œil gauche) ;
– préjudice esthétique permanent : 3/7 ;
– dépenses de santé future consultation ophtalmologique annuelle et surtout collyres et soins locaux de confort oculaire pas toujours prises en charge par la CPAM ;
– pas de perte de gains professionnels (le patient ne travaille plus) ;
– inaptitude à la conduite.

BIBLIOGRAPHIE

1. Moulonguet I. Maladie de Darier. Fiche thématique. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:752-754.
2. Seta V, Fichel F, Méritet JF *et al.* Dermatoses et surinfection herpétique : étude rétrospective de 34 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:176-181.
3. Pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg lors de la maladie de Darier : faut-il adapter la posologie du valaciclovir ? Poster 247 JDP 2015.
4. Fiche patient maladie de Darier (Service de dermatologie du CHRU de Tours).

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

www.realites-dermatologiques.com

+ riche + interactif + proche de vous

Tremfya® (guselkumab)

AVANCER SE PROJETER SOURIRE

Inhibiteur anti-IL-23 SÉLECTIF, 100 % HUMAIN, indiqué dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique*[1]

Une EFFICACITÉ et une TOLÉRANCE confirmées dans le PSORIASIS jusqu'à 5 ANS[1]

Un DOSAGE UNIQUE et seulement 6 injections sous-cutanées/an[1]

Administration 1 fois toutes les 8 semaines en entretien. Pour les patients souffrant d'un rhumatisme psoriasique et présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée.

Une EFFICACITÉ et une TOLÉRANCE évaluées dans le RHUMATISME PSORIASIQUE jusqu'à 2 ANS[1]

PSORIASIS EN PLAQUES DE L'ADULTE[1]

TREMFYA® est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-santé.fr.

Liste I. Remb Séc Soc à 65 % selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect.

RHUMATISME PSORIASIQUE DE L'ADULTE[1]

TREMFYA®, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond anti-rhumatismal (DMARD) antérieur (voir propriétés pharmacodynamiques).

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

Liste I. Remb Séc Soc à 65% selon la procédure des médicaments d'exception. Agréés collect.

Médicament d'exception : prescription en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique. **PIH à 1 an -** Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en médecine interne ou en rhumatologie.

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

* AMM dans le psoriasis obtenue le 10 novembre 2017 et AMM dans le rhumatisme psoriasique obtenue le 20 novembre 2020. **1.** Résumé des Caractéristiques Produit (RCP) TREMFYA®.

JANSSEN-CILAG, S.A.S au capital social de 2 956 660 euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n°B562 033068, dont le siège social est au 1 rue Camille Desmoulins, TSA91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

22/01/68372441/PM/017 - CP-291637-01/2022