Mensuel
Novembre 2023
Cahier 1

réalités

n° 325

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le dossier :
Eczémas de contact

Coordination : D. Tennstedt

Toxicités cutanées et systémiques des immunothérapies

Pathologie vulvaire pédiatrique : du normal au pathologique

Méfiez-vous du botriomycome de la plante du pied chez l'adulte !

www.realites-dermatologiques.com

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

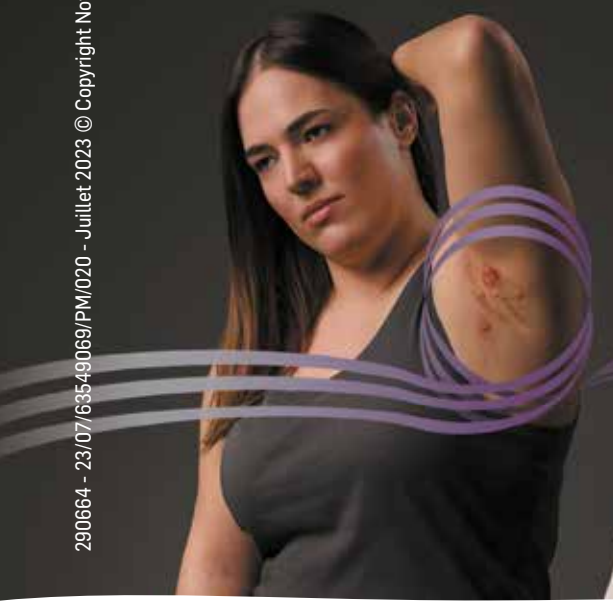
Cosentyx®
secukinumab

DEMAIN COMMENCE MAINTENANT

NOUVELLE INDICATION

Pour les patients souffrant d'hidradénite suppurée (HS) modérée à sévère [1]

DIMINUER LEURS SYMPTÔMES [1]



AMÉLIORER LEUR QUOTIDIEN [1]

290664 - 23/07/63549069/PM/020 - Juillet 2023 © Copyright Novartis Pharma SAS

Le 1er# et seul anti-IL-17* indiqué dans l'hidradénite suppurée [1]

8 ans de commercialisation [1]

1 million de patients traités dans le monde [2]

Cosentyx® est indiqué dans le traitement de l'hidradénite suppurée (maladie de Verneuil) active, modérée à sévère, chez les adultes en cas de réponse insuffisante au traitement systémique conventionnel de l'HS. [1]

Médicament non remboursé et non agréé aux collectivités à la date de juillet 2023 (demande d'admission à l'étude).

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

Pour une information complète, vous pouvez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR code ou directement sur le site internet : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

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

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, ou en médecine interne. Cosentyx® est destiné à être utilisé sous la conduite et sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Cosentyx® est indiqué.

En date du 26/05/2023 (date d'obtention de l'AMM). * En date du 27/07/2023.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Cosentyx®.

(2) Données internes du Laboratoire Novartis.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

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

S. Germain, M. Pulicani

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
65, rue d'Aguesseau
92100 Boulogne-Billancourt
Tél. : 01 47 00 67 14
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : espaceGrafic
Mutilva Baja – Espagne
Commission Paritaire : 0127 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 4e trimestre 2023

Sommaire

Novembre 2023

n° 325

Cahier 1

Le dossier

Eczémas de contact

4 **Éditorial**
D. Tennstedt

7 **Eczémas de contact aux gants**
M.N. Crépy

14 **Eczémas de contact chez l'enfant**
B. Milpied

20 **Dermatites de contact des pieds**
D. Tennstedt, J. Dubois

29 **Eczémas de contact : quoi de neuf ?**
O. Aerts

35 **En pratique, on retiendra**

Revues générales

37 **Toxicités cutanées et systémiques des immunothérapies**
C. Lheure

45 **Pathologie vulvaire pédiatrique : du normal au pathologique**
C. De Belilovsky

Peau et médecine légale

50 **Méfiez-vous du botriomycome de la plante du pied chez l'adulte !**
S. Kornfeld-Lecanu

Un cahier 2 "SpeedOuest Compte rendu de la soirée du 14 septembre 2023" et un cahier 3 "EADV Psoriasis et dermatite atopique" sont routés avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 49.

Image de couverture :
©Dmytro Zinkevych@shutterstock.com

RINVOQ®
upadacitinib

AIDEZ VOS PATIENTS À ROMPRE LE CYCLE INFERNAL[1] DE LA DERMATITE ATOPIQUE MODÉRÉE À SÉVÈRE

RINVOQ® 15 mg et 30 mg, comprimés à libération prolongée, est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus (≥30 kg) qui nécessitent un traitement systémique de 2ème ligne, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.[2,3]

• RINVOQ® 15 mg et 30 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de **2ème ligne** à réserver aux **adultes** atteints de **dermatite atopique modérée à sévère** qui nécessitent un traitement systémique, **en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine**. Compte tenu de la **toxicité de la ciclosporine**, contre-indiquée chez les moins de 16 ans, RINVOQ® 15 mg (upadacitinib) est un traitement systémique de **1ère ligne** à réserver aux formes modérées à sévères de dermatite atopique de l'**adolescent** en échec des traitements topiques.

• Le choix du traitement systémique de 2ème ligne (chez les adultes) ou 1ère ligne (chez les adolescents) doit se faire au cas par cas et prendre en compte la sévérité de la maladie, les caractéristiques du patient, les antécédents de traitements, les risques d'intolérance et les contre-indications aux différents traitements disponibles.

• Chez l'adulte et l'adolescent, il conviendra de prendre en compte le profil de tolérance de l'upadacitinib moins favorable que celui du dupilumab (voir les RCP respectifs de ces médicaments), la nécessité d'un suivi de différents paramètres biologiques (hématologiques, lipidiques et hépatiques), sa contre-indication en cas de grossesse comme pour les autres anti-JAK, de même que les incertitudes, notamment sur les risques cardio-vasculaires, thromboemboliques veineux et cancérigènes mentionnés dans son PGR et communs aux autres anti-JAK.[3]

• Conformément aux recommandations du PRAC (EMA) suite à la réévaluation des anti-JAK, leur prescription dans leurs indications AMM est recommandée uniquement si aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible chez les patients de plus de 65 ans, les fumeurs (actuels/anciens) et en cas de risque accru de troubles cardiovasculaires majeurs et de cancer. Et ils doivent être utilisés avec prudence en cas d'existence de facteurs de risque d'autres thromboembolies veineuses.

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

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

Liste I. Prescription initiale hospitalière annuelle.
- RINVOQ® 15 mg comprimés à libération prolongée. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en pédiatrie, en dermatologie ou en allergologie.
- RINVOQ® 30 mg comprimés à libération prolongée. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en rhumatologie, en médecine interne, en dermatologie ou en allergologie.

Pour une information complète sur RINVOQ®, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit en flashant ce QR code ou sur le site internet de la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php?page=1&-choixRecherche=medicament&txtCaracteres=RINVOQ

1. Misery L. Retentissement de la dermatite atopique chez l'adulte. Ann Dermatol Venereol. 2017;144:VS23-28.
2. Résumé des Caractéristiques du Produit RINVOQ®.
3. Avis de la Commission de la Transparence RINVOQ® 2021 - HAS

22/12/65852428/PM/017 - FR-RNQD-230024 - 10/2023

abbvie

Le dossier – Eczémas de contact

Éditorial

D. TENNSTEDT
Cabinet de Dermatologie, NIVELLES, Belgique.

La dermatite allergique de contact (ou eczéma allergique de contact) est consécutive à l'application par voie directe ou par voie aéroportée d'une substance exogène, se comportant comme un haptène (qui se transforme en allergène complet dans l'épiderme après couplage avec une protéine) et déclenchant une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire retardée (type IV). Classiquement, la dermatite allergique de contact survient après 7 à 10 jours lors du premier contact avec l'allergène (phase d'induction) et après 24 à 72 heures lors d'un contact ultérieur (phase de révélation). Il est essentiel de rappeler que la dermatite allergique de contact ne survient pas nécessairement lors du premier contact. Cette réaction allergique peut survenir après plusieurs mois ou, plus rarement, plusieurs années de tolérance. "On ne naît pas allergique, on le devient".

La dermato-allergologie de contact est souvent considérée comme une sous-spécialité "à part" dont la mise au point est parfois réservée (à tort) aux services universitaires !

Même si la recherche d'un ou des allergène(s) en cause n'est pas toujours évidente, et souvent rébarbative au premier abord, elle reste ô combien riche pour celui qui s'y intéresse.

Il est évident, voire indiscutable, qu'il existe d'importantes interactions entre la dermato-allergologie de contact et les grandes dermatites inflammatoires que sont la dermatite irritative de contact, la dermatite atopique, le psoriasis, le lichen plan et bien d'autres…

Le diagnostic clinique d'une dermatite allergique de contact doit impérativement faire appel à deux critères : l'anamnèse et la réalisation de tests épicutanés et de leurs variantes additionnelles.

L'interrogatoire minutieux, éventuellement répété, reste la première étape du diagnostic d'une dermatite allergique de contact. Il ne faut négliger ni la chronologie de l'apparition de la dermatite, ni sa localisation, ni les caractères évolutifs des multiples poussées, ni le mode d'extension.

Les tests épicutanés constituent la deuxième pierre angulaire du diagnostic clinique d'une dermatite allergique de contact ; ils visent à identifier l'allergène responsable en reproduisant, en miniature, la dermatite de contact.

Ce dossier de *Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie* a été conçu, écrit et réalisé par quatre dermato-allergologues. En effet, les auteurs des différents chapitres sont à la fois dermatologues et spécialisés en dermato-allergologie.

Le dossier – Eczémas de contact

Ils ont voulu actualiser plusieurs chapitres de cette sous-spécialité en y incluant un nombre considérable de nouveautés. D'autre part, les aspects pratiques et indispensables à connaître sont décrits de manière précise et devraient répondre aux nombreuses questions que se posent les praticiens qui abordent de façon active la dermatologie de contact. Cette discipline subit d'importantes et incessantes évolutions liées aux diverses innovations de la technologie moderne. Le dermatologue doit donc rester curieux, ouvert et attentif à tout ce qui touche le monde professionnel afin de pouvoir débusquer et soigner une pathologie à mettre en relation avec le monde externe.

Quatre grands chapitres étroitement liés aux dermatites allergiques de contact ont été privilégiés.

Le Dr Marie-Noëlle Crépy (Paris) nous emmène dans le dédale des allergies aux gants de travail. En ce qui concerne le travail en milieu humide, le port de gants représente incontestablement la source la plus fréquente de sensibilisation de contact en raison des nombreux allergènes qu'ils peuvent contenir. Une mise au point par tests épicutanés est primordiale pour déterminer le ou les allergènes en cause et permettre un choix judicieux de gants de substitution.

Le Dr Brigitte Milpied (Bordeaux) nous dévoile le monde des dermatites allergiques de contact chez l'enfant. Ceux-ci côtoient de nombreuses sources de sensibilisation cutanée : excipients et conservateurs de divers topiques, corticoïdes à usage local, nickel, aluminium, parfums, huiles essentielles, baume du Pérou, accélérateurs de vulcanisation des caoutchoucs, PPD des tatouages au "henné" (et bien d'autres).

Il faut également souligner que les enfants atopiques sont fréquemment traités par divers topiques qui peuvent être la source de fréquentes allergies de contact.

Une mise au point des diverses dermatites allergiques de contact situées aux pieds est réalisée par le **Pr Dominique Tennstedt** (votre "serviteur" de Bruxelles) aidé très activement par le **Dr Jeanne Dubois**, du CHUV de Lausanne. Les dermatites allergiques de contact des pieds sont extrêmement fréquentes et souvent chroniques. La transpiration, l'occlusion, la macération, jouent un rôle considérable, entraînant un relargage facilité des allergènes contenus dans les composants des chaussures. D'autre part, les conditions de travail peuvent jouer un rôle déterminant (frottements, froid, humidité, chaleur…).

Enfin, le Pr Olivier Aerts (Anvers), chercheur "infatigable" de nouveautés, nous interpelle quant aux nombreux nouveaux allergènes ou nouvelles sources d'allergènes bien authentifiés : allergènes cosmétiques, parfums, propolis, allergènes végétaux, filtres solaires, allergènes des gants et chaussures, allergènes du métier de manucure, allergènes des nouveaux dispositifs médicaux et surtout la benzisothiazolinone dans les produits à usage ménager (détergents en particulier).

Le dossier – Eczémas de contact

Eczémas de contact aux gants

RÉSUMÉ : L'allergie aux gants de protection est fréquente, notamment en milieu professionnel. Elle doit être systématiquement recherchée devant tout eczéma des mains et des poignets.
Les matériaux de gants les plus souvent incriminés sont le caoutchouc, les plastiques et le cuir. Il existe deux mécanismes différents pour l'allergie aux gants en caoutchouc. L'allergie est soit retardée, se manifestant par un eczéma de contact. Les principales causes sont les accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc (thiurames-dithiocarbamates, guanidines, benzothiazoles et thiourées). Soit il s'agit d'une allergie immédiate médiée par les IgE, les causes étant les protéines de latex. Les gants en plastique (principalement le polychlorure de vinyle) peuvent également provoquer des eczémas de contact allergiques, l'obtention de la composition est très difficile. L'allergène des gants en cuir est le chrome.
La prévention des récidives repose sur l'éviction du contact avec les allergènes.

M.N. CRÉPY
Service de pathologie professionnelle
Hôpitaux Universitaires PARIS,
Centre Hôtel-Dieu, AP-HP,
Service de Dermatologie, hôpital Cochin, PARIS.

Le port de gants de protection est une des mesures essentielles dans la prévention, notamment en milieu professionnel quand les risques ne peuvent être évités. Cependant, les gants peuvent irriter la peau et/ou être responsables d'allergie de contact soit immédiate (urticaire de contact) soit retardée (eczéma de contact allergique) [1]. Les dermatites de contact aux gants sont fréquentes. Elles surviennent principalement chez le personnel **où des gants de protection sont portés sur de longues périodes** comme le personnel de santé, les métiers du nettoyage, du BTP, de l'alimentation, de la métallurgie, les coiffeurs, les agriculteurs et fermiers. Les additifs du caoutchouc sont les allergènes ayant la plus forte association avec une dermatite de contact professionnelle [2]. Il convient de savoir l'évoquer systématiquement devant tout eczéma des mains et des poignets.

Matériaux de gants et allergènes

Les principaux matériaux utilisés sont le caoutchouc, le plastique et le cuir.

1. Gants en caoutchouc

Le caoutchouc est un polymère constitué de chaînes longues et flexibles qui possède la faculté de pouvoir supporter de très grandes déformations. Il se caractérise par la quasi-recouvrance de ses propriétés initiales quand la sollicitation cesse. La recouvrance est rendue possible par la vulcanisation qui est un processus de création de liaisons chimiques entre les chaînes macromoléculaires, celles-ci formant alors un réseau tridimensionnel stable.

Il y a deux sortes de caoutchoucs [1] :
– le **caoutchouc naturel de latex** obtenu à partir de la coagulation des secrétions de certaines plantes, principalement de l'arbre *Hevea Brasiliensis* (famille des *Euphorbiaceae*) ;
– le **caoutchouc synthétique** issu essentiellement de l'industrie pétrochimique. Les principaux élastomères utilisés pour les gants sont le nitrile ou *nitrile-butadiene rubber* (NBR), le c*hloroprène rubber* (CR) ou copolymère de polychloroprène et le *polyisoprene rubber* (PIR) qui est un polymère d'isoprène.

Le dossier – Eczémas de contact

Familles	Batteries de tests	Allergènes
Thiurames-dithiocarbamates	Batterie standard européenne et batterie caoutchouc	**Thiuram mix** le disulfure de tétraméthylthiurame (TMTD), – le monosulfure de tétraméthylthiurame (TMTM), – le disulfure de tétraéthylthiurame (TETD), – le disulfure de dipentaméthylènethiurame (PTD). diéthyldithiocarbamate de zinc et le dibutyldithiocarbamate de zinc
Benzothiazoles	Batterie standard européenne et batterie caoutchouc	**Mercapto-mix** comprenant : – le 2- mercaptobenzothiazole (MBT); – le N-cyclohexyl-2-benzothiazylsulfénamide (CBS) ; – le morpholinylmercaptobenzothiazole (MOR), et le disulfure de dibenzothiazyle (MBTS).
Guanidines	Batterie caoutchouc	1,3-diphénylguanidine
thiourées	Batterie caoutchouc	Diphénylthiourée (DPTU), la diéthylthiourée (DETU) et la dibutylthiourée (DBTU)
Ammoniums quaternaires		Chlorure de Cétylpyridinium
Isothiazolinones	Batterie standard européenne	Surtout benzisothiazolinone
Formaldéhyde	Batterie standard européenne	
Métaux	Batterie standard européenne	Chrome hexavalent
Plastifiant	Batterie plastiques colles	Tricrésyl phosphate Bisphénol A

Tableau I : Principaux allergènes commercialisés dans les batteries de patch-tests responsables d'eczéma de contact aux gants [1, 3].

Afin d'obtenir les propriétés finales du produit, comme la résistance et l'élasticité, divers additifs sont ajoutés au caoutchouc qui sont la cause de l'eczéma de contact allergique aux gants en caoutchouc.

Les additifs du caoutchouc les plus fréquemment incriminés dans l'allergie aux gants sont les accélérateurs de vulcanisation et les antioxydants (dérivés de la PPD) allergiques, listés dans le ***tableau I*** [3, 4].

>>> Accélérateurs de vulcanisation

Les principaux allergènes sont les accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc appartenant aux familles des thiurames-dithiocarbamates, guanidines, benzothiazoles et thiourées [3, 4]. Ils sont ajoutés dans tous les caoutchoucs, qu'ils soient naturels ou synthétiques [3-6].

>>> Famille des thiurames-dithiocarbamates

Les thiurames sont les allergènes les plus fréquemment positifs dans les séries de tests épicutanés et constituent les meilleurs marqueurs d'allergie de contact à la famille des thiurames-dithiocarbamates (***tableau I***) [3-5].

Il existe une grande similitude chimique entre les thiurames et les dithiocarbamates. La différence est liée à un atome de métal, en général le zinc, présent dans les dithiocarbamates qui sont des sels métalliques [3, 4].

La batterie standard européenne contient le thiuram mix.

Les véritables haptènes des thiurames/dithiocarbamates ne sont pas connus et de nouvelles molécules se forment lors d'interactions entre les différents accélérateurs de vulcanisation, rendant l'analyse des constituants du mélange très complexe [6].

>>> Guanidines

La 1,3-diphénylguanidine est un allergène dont la prévalence de tests positifs a augmenté ces dernières années. Dans certaines études, il était même plus fréquemment positif que les thiurames [7, 8].

Il est très utilisé surtout dans les gants en caoutchouc polyisoprène.

Il a été montré que l'exposition préalable des mains des soignants aux solutions hydroalcooliques favorisait le relargage de 1,3-diphénylguanidine sur la peau et pouvait donc faciliter le risque de sensibilisation [9, 10].

>>> Benzothiazoles

Cette famille est également utilisée dans l'industrie du caoutchouc. En général, ils sont surtout incriminés dans l'eczéma de contact allergique aux chaussures, mais peuvent être présents dans des gants [11, 12].

La batterie standard européenne comprend le mercapto-mix et le mercaptobenzothiazole (MBT).

>>> Thiourées

Ils sont surtout dans les gants en néoprène.

La diphénylthiourée (DPTU), la diéthylthiourée (DETU) et la dibutylthiourée

(DBTU) sont les trois marqueurs utilisés pour détecter l'allergie cutanée au caoutchouc de polychloroprène. [13].

Ils ne sont pas présents dans la batterie standard européenne mais sont inclus dans la batterie caoutchouc.

>>> Antioxydants

Les principaux allergènes sont les dérivés de la PPD contenus dans les caoutchoucs noirs ou foncés N-isopropyl-N'-phényl PPD (IPPD), N-cyclohexyl-N'-phényl PPD (CPPD), et la N-1,3-diméthylbutyl-N'-phényl PPD (DMPPD). Ces amines ont tendance à migrer à la surface des objets en caoutchouc. Ils ne sont présents que dans le caoutchouc noir ou foncé [3, 14].

>>> Autres allergènes

Des biocides peuvent être rajoutés comme la benzisothiazolinone ou le chlorure de cétylpyridinium et être responsables de l'eczéma de contact aux gants [15]. D'autres ammoniums quaternaires sont également incriminés [16]. Plus rarement, l'agent sensibilisant responsable est le colorant : colorant bleu phthalocyanine PB15 [17], solvant orange 60 [18].

>>> Protéines du latex

Les protéines du caoutchouc de latex naturel sont de loin la principale cause d'urticaire de contact et/ou dermatite de contact aux protéines chez le personnel de santé.

Dans les années 1980 et 1990, l'exposition aux protéines de latex aéroportées par la poudre des gants a entraîné des épidémies de sensibilisation et d'allergie, surtout chez le personnel de santé [19]. Les mesures de prévention de l'allergie au latex d'hévéa, notamment l'utilisation de gants non poudrés à faible teneur en protéines allergisantes et d'alternatives en synthétique, ont réduit considérablement le risque de sensibilisation chez le personnel de santé [20]. La baisse de la prévalence d'allergie immédiate au latex (allergie clinique et taux de sensibilisation) est confirmée par plusieurs publications [21-23].

Plus de 250 protéines ont été identifiées dans le latex du caoutchouc naturel. Ces protéines sont généralement hydrosolubles. Les sites suivants communiquent des informations sur les allergènes du latex : http://www.allergome.org ou http://www.allergen.org.

Les Hev b 5, Hev b 6.01 et Hev b 6.02 sont considérés comme les allergènes majeurs de la sensibilisation professionnelle au latex, notamment chez les adultes travaillant dans le milieu de la santé [24].

2. Gants en plastiques

Les gants en matières plastiques ne contiennent pas d'agents de vulcanisation et/ou de protéines du latex naturel. Cependant, il est très difficile d'obtenir des informations détaillées sur les ingrédients entrant dans la composition des gants plastiques et parfois des analyses chimiques sont nécessaires.

La plupart des cas d'eczéma de contact aux gants en plastique ont été rapportés avec les gants en polychlorure de vinyle. Les principaux allergènes sont :
– des plastifiants (comme le tricrésyl phosphate et le triphényl phosphite), (***fig. 1 et 2***) ;
– des anti-oxydants : bisphénol A ;
– des biocides (benzisothiazolinone surtout) ;
– ou des agents colorants.

3. Gants en cuir

Actuellement, le cuir est la principale source d'allergie au chrome hexavalent [25]. Depuis 2015, la teneur en chrome hexavalent est réglementée dans l'Union Européenne (http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_090_R_0001_01&from=EN).

Fig. 1 : DAC aux gants. © Dr Crépy MN APHP.

Fig. 2 : Patch-test positif au phosphate de tricrésyle contenu dans les gants jetables en vinyl. © Dr Crépy MN APHP.

Les articles en cuir (dont les gants) en contact avec la peau ne doivent pas contenir des teneurs en chrome hexavalent ≥ 3 mg/kg. Cependant, la teneur en chrome trivalent (utilisée dans les procédés de tannage du cuir) n'est pas réglementée. Le principal allergène à l'origine d'eczéma de contact allergique est le chrome hexavalent, considéré comme un allergène plus puissant [26]. Cependant, chez les sujets sensibilisés au chrome hexavalent, le contact avec du chrome trivalent peut induire un eczéma de contact. De plus, dans certaines conditions de température, d'humidité et de pH, le chrome trivalent peut se retransformer en chrome hexavalent.

Aspects cliniques habituels et atypiques

1. Dermatite d'irritation de contact : DIC

La DIC se localise surtout aux mains et aux poignets, plus rarement aux avant-bras si les manchettes des gants sont longues.

Le dossier – Eczémas de contact

La forme clinique principale est caractérisée par des lésions érythémato-squameuses, sans vésicules et à limites nettes, strictement en regard des zones cutanées de contact.

L'effet irritant peut avoir plusieurs causes. Le port prolongé de gants plus de 2 heures par jour est considéré comme un équivalent de travail en milieu humide notamment, qui favorise l'irritation cutanée [27]. La poudre est un facteur aggravant la déshydratation cutanée. L'irritation peut être d'origine mécanique, par frottements répétés. De plus, en milieu de travail, les gants sont très souvent contaminés par les produits professionnels (peintures, solvants, colles, huiles de coupe, poussières abrasives de ciment sec ou de particules métalliques lors de ponçage ou usinage des métaux, etc.).

2. Dermatite de contact allergique : DAC

Les signes en faveur d'une DAC sont un aspect polymorphe associant érythème, vésicules, suintement, desquamation, croûtes, des bords émiettés, une extension des lésions au-delà de la zone de contact, voire à distance et un prurit intense. La limite des lésions cutanées au niveau des poignets, en regard du bord libre de la manchette est très évocatrice du diagnostic d'allergie de contact aux gants (***fig. 3***).

Actuellement, le diagnostic de DAC repose sur l'association d'un aspect clinique évocateur et de tests cutanés positifs et pertinents avec l'exposition du patient.

Fig. 3 : Dermatite de contact allergique aux additifs de caoutchouc.

3. Dermatite de contact aux protéines de latex

L'aspect clinique est celui d'un eczéma chronique ou récurrent (lésions érythémato-squameuses, plus ou moins vésiculeuses) avec prurit, exacerbations urticariennes et/ou vésiculeuses dans les minutes suivant le contact avec l'allergène protéique. Les mains et avant-bras sont les principales localisations. Des symptômes à type de conjonctivite, de rhinite ou d'asthme, peuvent s'y associer, en cas d'aérodispersibilité de l'allergène. La dermatite de contact aux protéines s'observe surtout chez les patients atopiques ou atteints d'une DIC qui facilite la pénétration de protéines.

Diagnostic d'un eczéma de contact aux gants

Devant tout eczéma des mains persistant, une allergie aux gants doit être évoquée et recherchée par un bilan allergologique.

Les tests épicutanés sont la méthode de référence pour identifier les allergènes. La batterie standard européenne contient la majorité des allergènes des gants (***tableau I***) :
– pour le caoutchouc = le thiuram mix, le mercapto-mix et le mercaptobenzothiazole (MBT), (***fig. 4***) ;
– pour le cuir = le bichromate de potassium.

Fig. 4 : Patch-tests positifs aux accélérateurs de vulcanisation. © Dr Crépy MN APHP.

Cependant, tous les allergènes des gants ne sont pas inclus dans la batterie standard européenne. Il est recommandé de tester, en plus de la batterie standard européenne, la batterie caoutchouc qui contient les principaux allergènes du caoutchouc, (thiurames, dithiocarbamates, benzothiazoles, diphenylguanidine et thiourées), la batterie plastiques-colles et certains biocides listés dans le ***tableau I***.

Warburton K.L. *et al.* recommandent en 2016, en plus de la batterie standard européenne, une batterie européenne caoutchouc réactualisée [28] comprenant les allergènes actuels et prouvés. Ils proposent également une 2e batterie complémentaire comprenant des allergènes plus rarement incriminés ou en cours d'évaluation, à préconiser dans des services explorant l'allergie professionnelle.

Il est important de tester le gant suspect, car de nouveaux allergènes sont régulièrement introduits sur le marché industriel : patch-tests avec les matériaux des deux versants des gants portés (fragments de gants testés tels quels). Les morceaux doivent avoir une taille suffisante pour éviter les faux négatifs (***fig. 5***).

En cas de suspicion d'urticaire de contact et/ou de dermatite de contact aux protéines du latex, il est nécessaire d'effectuer des prick tests au latex et/ou un dosage des IgE au latex + (K 82) et des recombinants (rHev B 1, 3, 5 et 6).

Fig. 5 : Test avec un gant.

Prévention-traitement

Le traitement est celui de tout eczéma. L'eczéma de contact allergique aux gants est une dermatose curable en faisant une éviction complète du contact cutané avec l'allergène en cause.

1. Prévention de l'allergie aux protéines de latex

Elle repose sur l'éviction de tout contact avec du latex et le port de gants en caoutchouc synthétique ou en plastique.

Il est important d'informer tous les spécialistes du secteur de la santé des risques liés à l'allergie au latex.

2. Prévention de l'allergie aux additifs des gants

Elle nécessite l'éviction de tout contact avec l'allergène. Le ***tableau II*** propose des alternatives en cas d'allergie de contact aux gants.

3. Allergie de contact aux accélérateurs de vulcanisation du caoutchouc

Les gants thermoplastiques (en PVC ou polyuréthane ou polyéthylène) ne contiennent pas d'accélérateurs de vulcanisation mais les qualités d'élasticité, de confort, de protection chimique et mécanique sont inférieures à celles des gants en caoutchouc.

Il est actuellement possible de fabriquer des gants en caoutchouc à usage unique sans accélérateurs de vulcanisation. La norme européenne sur les gants médicaux à usage unique EN 455–3 a été révisée en 2015 [29, 30]. Une mention spécifique a été rajoutée au sous-paragraphe 4.2 "substances chimiques" : les fabricants ne peuvent déclarer l'absence d'une substance que si cette substance n'a pas été utilisée tout au long du procédé de fabrication. Ceci implique, pour les gants médicaux revendiquant le marquage sans accélérateurs de vulcanisation (*accelerator-free*), qu'aucun accélérateur listé comme tel ne doit être utilisé dans la fabrication du gant. Ils ne doivent normalement pas contenir les

Allergènes	Gants en contenant	Gants de substitution sans l'allergène
Protéines du latex	Gants en caoutchouc naturel de latex	Gants en caoutchouc synthétique Gants en plastiques
Thiurames-dithiocarbamates	Gants en caoutchouc naturel de latex et gants en caoutchouc synthétique	Gants en plastique Gants médicaux *"accelerator-free"*
Benzothiazoles	Gants en caoutchouc naturel de latex et gants en caoutchouc synthétique	Gants en plastique Gants médicaux *"accelerator-free"*
Diphenylguanidine	Gants en caoutchouc surtout en polyisoprène	Gants en plastique Gants médicaux *"accelerator-free"* Gants en caoutchouc sans diphénylguanidine
Thiourées	Gants en caoutchouc surtout en polychloroprène	Gants en plastique Gants en caoutchouc sans thiourées (éviter le polychloroprène)
Chlorure de cétylpyridinium	Gants en caoutchouc naturel de latex et gants en caoutchouc synthétique	Gants en plastique Gants en caoutchouc sans chlorure de cétylpyridinium
Chrome hexavalent		Gants en caoutchouc Gants en plastique

Tableau II : Alternatives en cas d'allergie de contact aux gants [1, 3, 30].

Utilisation	Marque	Matériau	fabricant
Gant de chirurgie	Gammex non latex, sensitive	Polychloroprène	Ansell www.anselleurope.com
	GAMMEX PF DermaPrene	Polychloroprène	Ansell www.anselleurope.com
	Biogel NeoDerm	Polychloroprène	Mölnlycke Health Care biogel@molnlycke.com
	Sempermed Syntegra UV	Polyisoprène photoréticulé	Sempermed sempermed@semperitgroup.com
	Finessis Zéro	SEBS (élastomère styrénique)	Topglove
Gants d'examen à usage unique	MicroTouch nitrile "*accelerator-free*"	Nitrile	Ansell www.anselleurope.com

Tableau III : Exemples de gants médicaux sans accélérateurs de vulcanisation (modifié d'après le Dr Crépy, 2016).

Le dossier – Eczémas de contact

accélérateurs sensibilisants connus de la famille des thiurames-dithiocarbamates, benzothiazoles, guanidines et thiourées. Différents matériaux peuvent être utilisés, comme le polychloroprène, le nitrile, le styrène-butadiène [3, 29]. Le ***tableau III*** donne des exemples de gants médicaux sans accélérateurs de vulcanisation.

Une déclaration en Maladie Professionnelle (MP) du Régime Général (RG) de la Sécurité Sociale peut être envisagée lors de la mise en évidence d'un eczéma de contact allergique à un composant de gants protecteurs portés au cours du travail.

Le bon choix de gants de substitution adaptés en vue du maintien au poste de travail demeure toutefois une étape essentielle dans la démarche de prévention [30].

Conclusion

L'eczéma de contact aux gants est fréquent, surtout en milieu professionnel. Ce diagnostic doit systématiquement être évoqué devant un eczéma localisé aux mains.

Les thiurames-dithiocarbamates sont les principaux allergènes du caoutchouc (naturel de latex et synthétique). Le meilleur marqueur d'allergie à cette famille est le thiuram mix.

Une épidémie d'allergie à la diphénylguanidine a été et est toujours observée chez le personnel de santé. Cet allergène est dans la batterie caoutchouc.

Les allergies de contact aux gants en plastique (principalement en PVC) ne sont pas exceptionnelles. L'indentification de l'allergène en cause est souvent difficile.

Il est important de tester aussi les gants du patient.

Les protéines du latex ne sont présentes que dans les gants en caoutchouc naturel de latex.

Le chrome reste le principal allergène des gants en cuir.

La guérison repose sur l'éviction du contact avec l'allergène en cause.

BIBLIOGRAPHIE

1. Crépy MN. Dermatoses professionnelles au caoutchouc. INRS. 2020.
2. Pesonen M, Jolanki R, Larese Filon F *et al.* Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe – analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002–2010. *Contact Dermatitis*, 2015;72:154-163.
3. Crépy MN, Belsito D, Rubber. In: Kanerva's Occupational Dermatology. Springer Nature Switzerland AG; 2020:989-1011.
4. Crépy MN. Rubber: new allergens and preventive measures. *Eur J Dermatol*, 2016;26:523-530.
5. Geier J, Lessmann H, Uter W *et al.* Occupational rubber glove allergy: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 1995-2001. *Contact Derm*, 2003;48:39-44.
6. Hansson C, Pontén A, Svedman C *et al.* Reaction profile in patch testing with allergens formed during vulcanization of rubber. *Contact Dermatitis*, 2014;70:300-308.
7. Dejonckheere G, Herman A, Baeck M. Allergic contact dermatitis caused by synthetic rubber gloves in healthcare workers: sensitization to 1,3-diphenylguanidine is common. *Contact Derm*, 2019;81:167-173.
8. Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O *et al.* Hand eczema and occupational contact allergies in healthcare workers with a focus on rubber additives. *Contact Derm*, 2018;79:149-156.
9. Hammerius N, Ponten A, Persson C *et al.* Factors influencing the skin exposure to diphenylguanidine in surgical gloves. *Contact dermatitis*, 2014;70:59-60.
10. Hamnerius N, Ponten A, Björk J *et al.* Skin exposure to the rubber accelerator diphenylguanidine in medical gloves-An experimental study. *Contact Derm,* 2019;81:9-16.
11. Mancuso G, Reggiani M, Berdondini RM. Occupational dermatitis in shoemakers. *Contact Derm*, 1996;34:17-22.
12. Shackelford KE, Belsito DV. The etiology of allergic-appearing foot dermatitis: a 5-year retrospective study. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:715-721.
13. Ramzy AG, Hagvall L, Pei MN *et al.* Investigation of diethylthiourea and ethyl isothiocyanate as potent skin allergens in chloroprene rubber. *Contact Derm*, 2015;72:139-146.
14. Gaudez C, Ferrier Le Bouedec MC *et al.* [Eczema on contact with molecules of the paraphenylenediamine family in the workshop]. *Ann Dermatol Venereol*, 2002;129:751-756.
15. Ponten A, Hamnerius N, Bruze M *et al.* Occupational allergic contact dermatitis caused by sterile non-latex protective gloves: clinical investigation and chemical analyses. *Contact Dermatitis*, 2013;68:103-110.
16. Vanden Broecke K, Zimerson E, Bruze M *et al.* Severe allergic contact dermatitis caused by a rubber glove coated with a moisturizer. *Contact Derm*, 2014;71:117-119.
17. Reckling C, Sheraz A, Engfeldt M *et al.* Occupational nitrile glove allergy to Pigment Blue 15. *British Journal of Dermatology*, 2014;171:132.
18. Pesonen M, Suuronen K. Occupational allergic contact dermatitis caused by Solvent Orange 60 in protective gloves. *Contact Dermatitis*, 2020;83:55-57.
19. Raulf M. Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2020;20:112-116.
20. Palosuo T, Antoniadou I, Gottrup F *et al.* Latex medical gloves: time for a reappraisal. *Int Arch Allergy Immunol*, 2011;156:234-246.
21. Warburton KL, Urwin R, Carder M *et al.* UK rates of occupational skin disease attributed to rubber accelerators, 1996-2012. *Contact Dermatitis*, 2015;72:305-311.
22. Blaabjerg MSB, Andersen KE, Bindslev-Jensen C *et al.* Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. Contact Derm, 2015; 73:21-28.
23. Stocks SJ, Mcnamee R, Turner S *et al.* Assessing the impact of national level interventions on workplace respiratory disease in the UK: part 1--changes in workplace exposure legislation and market forces. *Occup Environ Med*, 2013;70:476-482.
24. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK *et al.* Position paper of the EAACI: Food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*, 2015;70:1079-1090.

25. Alinaghi F, Zachariae C, Thyssen JP *et al.* Temporal changes in chromium allergy in Denmark between 2002 and 2017. *Contact Derm*, 2019;80:156-161.
26. Adam C, Wohlfarth J, Haussmann M *et al.* Allergy-Inducing Chromium Compounds Trigger Potent Innate Immune Stimulation *via* ROS-Dependent Inflammasome Activation. *J Invest Dermatol*, 2017;137:367-376.
27. Fartasch M. [Skin protection. From TRGS 401 to guidelines on "occupational skin protection products"]. *Hautarzt*, 2009;60:702-707.
28. Warburton KL, Uter W, Geier J *et al.* Patch testing with rubber series in Europe: a critical review and recommendation. *Contact Derm*, 2017;76:195-203.
29. Crépy MN, Lecuen J, Ratour-Bigot C *et al.* Accelerator-free gloves as alternatives in cases of glove allergy in healthcare workers. *Contact Derm*, 2018;78:28-32.
30. Crépy MN, Boman A, Zimmermann F. Protective gloves. In: SM John, JD JohansenT Rustemeyer P Elsner HI. Maibach, Editors. Kanerva's Occupational Dermatology. Third Edition. Springer Nature Switzerland AG, 2019;1663-1684.

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

RESO
La médecine collaborative au service de tous

RETRANSMISSION EN DIFFÉRÉ

RESO, en partenariat avec Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie, vous invite à voir ou revoir la retransmission de la **8e édition** de

Soirée d'automne

Diffusion **EN DIFFÉRÉ**

COMITÉ SCIENTIFIQUE
Dr Édouard Begon et Dr François Maccari

8e édition

Le programme

- **Introduction** – Dr Édouard Begon, Pontoise
- **Psoriasis sévère : attention à la cicatrice mémorielle !**
  Dr Flore Vanlerberghe, Saint-Etienne – Pr Jean-Luc Perrot, Saint-Etienne
- **DA sévère de la tête et du cou : biothérapie ou JAKi en première intention ?**
  Dr Nathalie Beneton Benhard, Le Mans
- **Psoriasis : biothérapies, conception et grossesse, sommes-nous trop prudents ?**
  Dr François Maccari, La Varenne Saint-Hilaire
- **Questions/réponses**

https://soireeautomne1.realites-dermatologiques.com
Cette diffusion est strictement réservée au corps médical. Inscription obligatoire.

Avec le soutien institutionnel de NOVARTIS **et** DUCRAY LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

Le dossier – Eczémas de contact

Eczémas de contact chez l'enfant

RÉSUMÉ : L'eczéma de contact chez l'enfant représenterait jusqu'à 20 % des dermatites pédiatriques et concerne environ un tiers des enfants avec une dermatite atopique. Ses présentations cliniques sont parfois déroutantes et les allergènes chez l'enfant sont souvent masqués et en perpétuelle évolution, dépendante des modes. S'il n'existe pas de batterie standard enfants consensuelle, on s'accorde cependant pour tester de plus en plus facilement les eczémas atopiques ou non, résistant à un traitement bien conduit, les eczémas palmoplantaires, aéroportés, de localisation inhabituelle avec des batteries de tests proches des adultes, en n'oubliant jamais de tester les produits personnels de l'enfant.

B. MILPIED
Service de Dermatologie pédiatrique,
CHU, BORDEAUX.

L'eczéma de contact chez l'enfant représenterait jusqu'à 20 % des dermatites pédiatriques et concernerait environ un tiers des enfants avec une dermatite atopique. Il peut revêtir diverses présentations cliniques parfois déroutantes : les allergènes chez l'enfant sont souvent masqués et en perpétuelle évolution, dépendante des modes. Ainsi, l'eczéma de contact est la plupart du temps sous-diagnostiqué et sous-évalué chez l'enfant.

Épidémiologie

L'incidence de l'eczéma de contact de l'enfant semble s'accroître ces dernières années, en partie en rapport avec l'augmentation de la réalisation des tests chez l'enfant jusqu'alors peu pratiqués. La positivité des tests est très variable selon les pays, régions, années de réalisation car fonction des habitudes thérapeutiques, cosmétiques, vestimentaires, loisirs, sportives, etc.

Cette positivité, comme chez l'adulte, dépend surtout des tests réalisés (on ne trouve que ce que l'on cherche !), ce d'autant qu'il n'existe pas de batterie standard enfants consensuelle. Cette positivité cependant est élevée et estimée en Europe à environ 50 à 70 % des enfants testés pour un eczéma [1].

Y a-t-il des particularités de l'eczéma de contact chez l'enfant ?

Si l'eczéma de contact de l'enfant présente globalement les mêmes caractéristiques que celui de l'adulte, certaines particularités sont à souligner :

Tout d'abord **l'interrogatoire** qui repose essentiellement sur celui des parents, est souvent pris en défaut, pouvant omettre les données du milieu scolaire ou sportif.

L'enfant est le terrain par excellence de **l'eczéma par procuration** où l'allergène est transmis par une tierce personne et donc de recherche complexe.

Certaines **causes allergéniques** sont particulières à l'enfant car en relation avec les soins d'hygiène (couches), les loisirs (jouets), les activités sportives ou scolaires. Plus encore que chez l'adulte, il apparaît essentiel de se tenir informé des modes : vêtements, chaussures (les baskets "dernier cri"), jeux dans les cours de récréation, etc.

Y a-t-il des localisations devant faire évoquer un eczéma de contact chez un enfant ?

La localisation palmaire (contacts multiples en bas âge, apprentissages), plan-

Transformer la vie des patients par la science™

S'unir, c'est oser conjuguer les talents et les expertises d'une recherche agile et d'un développement robuste pour créer une entreprise biopharmaceutique de premier plan.

Innover, c'est oser explorer de nouvelles voies thérapeutiques pour proposer des médicaments qui transforment la vie des patients.

Soutenir, c'est oser s'engager pour aider les patients à vaincre des maladies graves comme les cancers, les pathologies du système immunitaire, les maladies cardiovasculaires ou les fibroses. Aucune approche n'est trop audacieuse pour servir les patients.

Une vision unique nous anime : Transformer la vie des patients par la science.

Bristol Myers Squibb™

Pour en savoir plus sur Bristol Myers Squibb, consultez bms.com/fr ou suivez-nous sur YouTube et Twitter @BMSFrance

466-FR-2200103 – NP – Novembre 2022

Le dossier – Eczémas de contact

taire (chaussures), le siège (notamment chez le tout petit), le visage (en particulier la localisation périorale = objets sucés), la dermite aéroportée et, comme chez l'adulte, des eczémas très limités ou de localisation inhabituelle : zones pré tibiales (protèges tibia) et coudes (protections roller/skate) doivent intriguer.

Est-ce que l'enfant atopique se sensibilise plus ?

On reconnaît aujourd'hui une équivalence de sensibilisation chez l'enfant atopique et non atopique [2]. Les enfants atopiques se sensibilisent volontiers aux topiques médicamenteux, en particulier les antiseptiques, les émollients, les dermocorticoïdes… [3]. La règle est aujourd'hui de tester toute dermatite atopique de l'enfant résistante à un traitement bien conduit. La réalisation et lecture des tests chez l'enfant atopique doivent tenir compte du caractère très volontiers irritatif de certains tests (métaux).

Y a-t-il des allergènes de contact propres à l'enfant ?

Aucun allergène n'est spécifique à l'enfant. Cependant, on retrouve plus fréquemment certains allergènes de la batterie standard comme les métaux, les parfums, les conservateurs. Une exception peut cependant être faite pour le chrome et les caoutchoucs (thiuram mix, mercaptobenzothiazole) en raison du nombre important de sensibilisations précoces en lien avec les baskets portées dès le plus jeune âge.

Les eczémas de contact aux tatouages temporaires liés à la paraphenylènediamine (PPD) tendent à se raréfier chez l'enfant. Rappelons le risque de sensibilisation active avec la PPD et que les réactions aux patchs tests sont souvent violentes chez l'enfant. Ceci amène, soit à ne pas tester l'enfant quand le diagnostic est évident, soit à tester la PPD à une dilution plus faible (0,01 % au lieu de 1 % dans la vaseline).

De nouveaux allergènes émergent chaque année chez l'enfant.

1. Antiseptiques

Plusieurs études récentes ont souligné la fréquence de sensibilisation de contact aux antiseptiques chez l'enfant, notamment aux ingrédients de la Biseptine, 1er antiseptique utilisé en France. Ces études insistent sur le très jeune âge des enfants (moyenne d'âge 30 mois) (***fig. 1***), le diagnostic initial erroné (eczéma initialement pris pour un érysipèle/cellulite) (***fig. 2***), les réactions possibles aux trois constituants (la chlorhexidine, le chlorure de benzalkonium et l'alcool benzylique). L'origine de cette sensibilisation précoce semble être l'utilisation de la Biseptine pour les soins de cordon [4].

2. Isothiazolinones

Comme chez l'adulte, les allergies aux isothiazolinones ont le vent en poupe chez l'enfant. Chez l'enfant, les premiers cas rapportés impliquaient les methylchloroisithiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) et lamethylisothiazolinone (MI) contenues dans des lingettes, responsables d'eczéma du siège et du visage [5]. Ensuite, des observations liées à des produits non cosmétiques (produits ménagers, produits industriels comme les peintures à l'eau) ont été publiées avec une présentation fréquente de dermite aéroportée [6, 7] (***fig. 3***). Plus récemment, des eczémas sévères des mains, liés à la fabrication

Fig. 1 : Eczéma de contact à la Biseptine avec positivité des patch-tests à la chlorhexidine et au chlorure de benzalkonium.

Fig. 2 : Allergie de contact à la Biseptine, mimant un érysipèle avec tests positifs aux deux ingrédients : chlorhexidine et alcool benzylique.

Fig. 3 : Dermite de contact aéroportée à la méthylisothiazolinone, après peinture de la chambre.

maison et manipulation du slime et autres "pâtes à prout" [8, 9].

3. Crèmes solaires et octocrylène

L'octocrylène est connu depuis 2014 comme sensibilisant de contact chez l'enfant [10] alors qu'il est photosensibilisant chez l'adulte, à l'origine de réactions de diagnostic tardif chez de très jeunes enfants. Malgré ces alertes, l'octocrylène est toujours présent dans de nombreux photoprotecteurs y compris ceux destinés aux enfants. La coréaction avec les benzophénones (kétoprofène…) doit être prise en compte pour le futur de l'enfant.

Fig. 4 : Allergie de contact aux protège-tibias (test positif à l'acétophénone azine).

4. L'acétophénone azine (allergène des copolymères d'EVA -éthylène vinyle acétate)

Découvert initialement comme allergène des protège-tibias chez l'enfant [11], on l'a retrouvé ensuite dans d'autres équipements sportifs (baskets, tongs), à l'origine de dermatoses plantaires sévères car cet allergène est un fort sensibilisant pouvant donner des réactions violentes et étendues avec séquelles dépigmentaires (***fig. 4***). L'acétophénone azine doit être testé chez l'enfant à la dilution 0,1 % dans la vaseline (allergène non commercialisé) [12]. Il a été élu allergène de l'année 2021 !

D'autres allergènes contenus dans des équipements sportifs ne doivent pas être négligés chez l'enfant : péroxyde de benzoyle (lunettes de piscine), thiourées (combinaison et chausson de plongée), etc.

5. Dispositifs médicaux et acrylates

Les capteurs glycémiques ont révolutionné la prise en charge du diabète en particulier de l'enfant mais leur large utilisation s'est rapidement compliquée d'eczéma de contact (***fig. 5***). Le capteur glycémique *Free Style* Libre a abouti à la mise en évidence d'un nouvel allergène de la famille des acrylates : l'isobornylacrylate (IBOA) (testé à 0,1 % vas.) présent dans une colle utilisée pour assembler le dispositif [13]. L'IBOA a été classé allergène de l'année 2020. L'IBOA et d'autres acrylates (phenoxyethylacrylate) sont également en cause dans d'autres dispositifs médicaux utilisés chez l'enfant : capteur Enlite, pompe à insuline (MiniMed, Omnipod), brassard tensionnel jetable [14]. Les cyanoacrylates des colles chirurgicales (dermabond, leukosan…), très utilisées par les chirurgiens pédiatriques, sont de plus en plus souvent responsables d'eczéma de contact

Le dossier – Eczémas de contact

Fig. 5 : Allergie de contact au capteur glycémique FREESTYLE 1.

aigus en regard des cicatrices [15]. Les méthacrylates qui sont des allergènes souvent professionnels chez l'adulte (métiers plastiques, onglerie…) doivent parfois être recherchés chez les jeunes adolescents.

6. Aluminium : il faut en parler !

On connaît depuis longtemps les nodules post vaccinaux de l'enfant qui sont de plus en plus décrits et sont associés à une sensibilisation à l'aluminium (77 à 100 % selon les études). L'aluminium est considéré comme un allergène rare chez l'adulte. Mais sa prévalence chez l'enfant est beaucoup plus importante (> 20 %) comme montré dans l'étude bordelaise, première analyse de la prévalence de la sensibilisation en population pédiatrique [16]. Cette sensibilisation est en lien avec les vaccinations répétées chez le jeune enfant (> 10 la première année de vie), surtout quand les vaccins sont injectés trop superficiellement. Cette sensibilisation tend cependant à diminuer dès lors que les vaccinations s'espacent. L'aluminium a été élu allergène de l'année 2022 et devrait être inclus dans la batterie standard de l'enfant [17].

7. Les huiles essentielles

À l'ère du "tout naturel", les huiles essentielles sont de plus en plus utilisées, en particulier dans la population pédiatrique, les parents cherchant à bannir conservateurs et autres supposés perturbateurs endocriniens. Ces utilisations pour des affections communes et bénignes, comme les poux ou les verrues, occasionnent parfois des eczémas de contact sévères (***fig. 6***) ; les huiles de *tea tree* et de lavande sont le plus souvent mises en cause [18].

Fig. 6 : Eczéma de contact bulleux après utilisation d'une lotion verrucide aux huiles essentielles.

Comment tester l'enfant ?

Il n'existe aucune limite d'âge pour la pratique des patchs tests. La petitesse du dos demeure toutefois un facteur limitant pour la pose de patchs multiples. À ce jour, aucune batterie standard consensuelle n'existe chez l'enfant, à la différence de l'adulte. Chaque centre élabore sa propre batterie enfants plus ou moins calquée sur la batterie standard adulte (exemple de la batterie bordelaise pédiatrique : ***tableau I***). Néanmoins, cette batterie doit comporter au minimum les métaux (chrome, nickel, cobalt), les marqueurs des parfums (colophane, myroxylon peruare, fragrance mix 1 et 2), les marqueurs des caoutchoucs (thiuram mix, mercapto mix, mercaptobenzothiazole) ainsi que certains conservateurs comme les isothiazolinones (mélange MI/MCI et MI). Certains allergènes dits forts doivent être testés à concentration réduite chez l'enfant : le formaldéhyde à 1 %, la paraphénylène diamine à 0,1 % ou même ne pas être testés comme les résines époxy, la

Allergènes	%
Potassium dichromate	0,5
p-Phenylenediamine (PPD) dilué au 1/10	1
Thiuram mix	1
Neomycin sulfate	20
Cobalt (II) chloride hexahydrate	1
Benzocaine	5
Nickel (II) sulfate hexahydrate	5
Colophonium	20
Paraben mix	16
Lanolin alcohol	30
Mercapto mix	2
Myroxylon Pereirae Resin (baume du Pérou)	25
4-tert-Butylphenolformaldéhyde resin (PTBP)	1
2-Mercaptobenzothiazole (MBT)	2
Formaldéhyde	2
Fragrance mix I	8
Sesquiterpene lactone mix	0,1
Quaternium-15	1
Méthylisothiazolinone + Méthylchloroisothiazolinone	0,02
Budésonide	0,01
Tixocortol-21-pivalate	0,1
Méthyldibromo glutaronitrile	0,5
Fragrance mix II	14
Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexene Carboxaldehyde (Lyral)	5
Méthylisothiazolinone	0,2
Textile Dye Mix	6,6
Aluminiumchloride hexahydrate	2
White Petrolatum	

Tableau I : Batterie standard enfants Dermatologie, CHU Bordeaux.

primine, etc. Il peut être intéressant de faire des ajouts à cette batterie standard, par exemple les **constituants des antiseptiques :** chlorhexidine, chlorure de benzalkonium, alcool benzylique, ou l'acétophénone azine, voire l'aluminium.

Cette batterie ne sera jamais autant performante que la réalisation des tests avec les produits réellement en contact avec l'enfant dits "**produits personnels**". Les objets, jouets manipulés, topiques cosmétiques et thérapeutiques, les vêtements, chaussures, etc. doivent être testés systématiquement et selon les mêmes modalités que chez l'adulte. Étant donné la fréquence de sensibilisation à l'aluminium en population pédiatrique, il convient de tester l'enfant avec des supports plastiques et non des Finn Chambers. Enfin, la lecture et l'établissement de la pertinence doivent tenir compte de la fréquence des tests irritatifs, surtout chez l'enfant atopique, et en particulier pour les métaux (Cobalt++).

Conclusion

L'enfant doit être patch-testé aussi souvent que l'adulte, avec une batterie standard proche de celle de l'adulte, moyennant quelques adaptations de bon sens. C'est à cette seule condition que nous améliorerons la prise en charge de nos enfants souffrant d'eczémas, qu'ils soient atopiques ou non.

BIBLIOGRAPHIE

1. Belloni Fortina A, Caroppo F, Tadiotto *et al.* Allergic contact dermatitis in children [published online ahead of print, 2020 Jun 15]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020:16:579-589.
2. Lubbes S, Rustemeyer T, Sillevis Smitt JH *et al.* Contact sensitization in Dutch children and adolescents with and without atopic dermatitis - a retrospective analysis. *Contact Dermatitis*, 2017;76:151-159.
3. Mailhol C, Lauwers-Cances V, Rance F *et al.* Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy*, 2009;64:801-806.
4. Darrigade As, Leaute-Labreze C, Boralevi F *et al.* Allergic contact reaction to antiseptics in very young children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:2284-2287.
5. Chang MW, Nakrani R. Six children with allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone in wet wipes (baby wipes). *Pediatrics*, 2014;133:e434-e438.
6. Aerts O, Goossens A, Lambert J *et al.* Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol*, 2017;4:115-122.
7. Aerts O, Cattaert N, Lambert J *et al.* Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Dermatitis*, 2013;68, 250-256.
8. Ducharme O, Labadie M, Briand SM *et al.* Allergic contact dermatitis in a child caused by iso- thiazolinones in"noise putty". *Contact Dermatitis*, 2018;79:398-394.
9. Aerts O, De Fré C, Van Hoof T *et al.* "Slime": a new fashion among children causing severe hand dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2018; 79:385-387.
10. Avenel-Audran M *et al.* Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol*, 2010;146:753-757.
11. Raison-Peyron N, Bergendorff O, Bourrain JL *et al.* Acetophenone azine: a new allergen responsible for severe contact dermatitis from shin pads. *Contact Dermatitis*, 2016;75:106-110.
12. Darrigade AS, Raison-Peyron N, Courouge-Dorcier D *et al.* The chemical acetophenone azine : an important cause of shin and foot dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:e61-e62.
13. Herman A, Aerts O, Baeck M *et al.* Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermatitis*, 2017; 77:367-373.
14. Renaudin H, Darrigade As, Dendooven E *et al.* Allergic contact dermatitis from a disposable blood pressure cuff containing isobornyl acrylate and 2-phenoxyethyl acrylate. *Contact Dermatitis*, 2021;84:462-464.
15. Liu T, Wan J, Mckenna RA *et al.* Allergic contact dermatitis caused by Dermabond in a paediatric patient undergoing skin surgery. *Contact Dermatitis*, 2019;80:61-62.
16. Goiset A, Darrigade As, Labreze C *et al.* Aluminium sensitization in a French pediatric patch test population. *Contact Dermatitis*, 2018;79:382-383.
17. Bruze M, Netterlid E, Siemund I. Aluminum-Allergen of the Year 2022. *Dermatitis*, 2022;33:10-15.
18. Zambello A, Caroppo F, Belloni Fortina A. Tea tree oil contact sensitization in children. *Contact Dermatitis*, 2021;84: 139-140.

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

Le dossier – Eczémas de contact

Dermatites de contact des pieds

RÉSUMÉ : L'environnement chaud, macéré et humide au sein d'une chaussure, combiné à l'exposition à divers allergènes potentiels (caoutchoucs, colles, colorants, agents tannants, sels de chrome, biocides, allergènes des plastiques, etc.) créent un environnement idéal pour le développement d'une dermatite allergique de contact (DAC). Sans oublier les allergènes potentiels liés aux traitements appliqués (excipients des topiques, corticoïdes, antiseptiques, antifongiques, etc.).
La DAC aux chaussures atteint la plupart du temps la surface dorsale des orteils (surtout l'hallux) ou le dos des pieds dans son entièreté.
L'atteinte plantaire est plus rare mais peut exister. En général, elle respecte la voûte plantaire. Une éruption vésiculeuse secondaire (située en particulier aux mains) peut s'observer.
La réalisation de tests épicutanés reste l'examen de choix du diagnostic de la DAC. En effet, le traitement principal réside en la découverte et l'éviction de l'(des) allergène(s) responsable(s)

D. TENNSTEDT[1], J. DUBOIS[2]
[1] Cabinet de Dermatologie, NIVELLES, Belgique.
[2] CHUV Service de Dermatologie LAUSANNE, Suisse.

Cet article correspond à une mise au point actualisée, remaniée et enrichie d'un article du même auteur paru en 2010 : TENNSTEDT D. Quel bilan faire devant un eczéma des pieds ? Rev Franc Allergol, 2010 ; 50 : 244-247.

Bien que les DAC localisées au pied ne soient pas rares [1, 2], elles restent souvent un piège pour les cliniciens [3, 4]. L'âge moyen des patients se situe entre 15 et 45 ans. L'atteinte chez le jeune enfant est également très fréquente [5]. La transpiration, l'occlusion, la macération, jouent un rôle considérable, entraînant un relargage facilité des allergènes contenus dans les composants des chaussures.

Néanmoins, cette entité dermatologique lorsqu'elle se situe au dos du pied, est souvent méprise pour une trichophytie (***fig. 1***), une dermatite de friction ou une dermatite atopique. Sur la plante, elle est confondue avec un psoriasis, une dyshidrose, une autre dermatite vésiculo-pustuleuse [6]. Chez les jeunes, le diagnostic différentiel reste la dermatose plantaire juvénile [7]. L'atteinte est nettement plus fréquente chez la femme, probablement en lien avec l'industrie de la mode, incitant le port d'un plus grand nombre de souliers, incluant sandales, escarpins, mocassins, et autres chaussures d'été, qui se portent généralement sans chaussette. Par ailleurs, les garçons transpirent en général plus abondamment dans les chaussures synthétiques qu'ils affectionnent, jouant un rôle prépondérant en ce qui concerne le relargage potentiel de multiples allergènes [8].

Fig. 1 : Patient de 24 ans envoyé à la consultation de dermato-allergologie pour réalisation de tests épicutanés. Trichophytie des dos des pieds (à remarquer : l'atteinte des espaces inter-orteils).

Trop souvent, les DAC du pied sont traitées de manière purement symp-

EN AVANT-PREMIÈRE

18es JIRD

réalités thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

Soigner le psoriasis et la dermatite atopique n'est pas toujours si simple

de **LEO Pharma**

Modérateur : Dr Marc PERRUSSEL (Rennes)

- **Localisations particulières dans le psoriasis : un défi pour le dermatologue**
  Dr Marc PERRUSSEL (Rennes)
- **Prise en charge de la dermatite atopique : quels retours en vraie vie ?**
  Pr Marie JACHIET (Paris)
- **DA et psoriasis : quand l'une des pathologies se cache dans l'autre**
  Pr Axel VILLANI (Lyon)

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

Crédit photo : © anushkaniroshan@shutterstock.com

Le dossier – Eczémas de contact

tomatique, sans mise au point complémentaire.

Dans la grande majorité des cas, l'eczéma de contact est provoqué par le port des chaussures (chaussures de sécurité, chaussures de sport, sandales, bottes, tongs, pantoufles, etc.) [9, 10]. D'autres agents étiologiques sont cependant incriminables et doivent être recherchés systématiquement : chaussettes, bas, produits de traitement des chaussures, topiques anti-transpirants, topiques appliqués pour une autre affection, etc. [11].

Parfois, les chaussures sont responsables de la dermatose mais ne provoquent qu'une dermatite d'irritation (chaussures mal adaptées ou pieds déformés) ou engendrent, aux endroits de friction, des lésions eczémateuses chez des patients atopiques. Une surinfection bactérienne ou mycosique peut également survenir et compliquer la clinique de l'affection préexistante.

De plus, plusieurs pathologies peuvent s'intriquer. Une enquête anamnestique précise et rigoureuse est la clef du choix des composants à tester lors de mise en place des tests épicutanés [12-14].

Examen clinique [15, 16]

Tout eczéma de contact du pied doit, jusqu'à preuve du contraire, être considéré comme un eczéma de contact aux chaussures. Le plus souvent, les lésions débutent à la face dorsale des hallux, puis s'étendent progressivement aux autres orteils pour ensuite atteindre l'ensemble du dos des pieds. La clinique est typiquement bilatérale et symétrique, sans l'être obligatoirement. Quant à la chronologie, les lésions apparaissent d'habitude très rapidement, voire de manière "explosive", mais peuvent aussi s'inscrire dans une temporalité plus insidieuse, conduites par des poussées-rémissions, avec composante récalcitrante aux traitements proposés. Lichénifications et crevasses accompagnent fréquemment le tableau clinique.

Les espaces inter-orteils ainsi que les plantes sont en général épargnés. Les patients signalent fréquemment des poussées récurrentes évoluant depuis de nombreuses années.

La saison chaude, favorisant macération, transpiration, friction et peut-être une meilleure dissolution des allergènes, est propice au déclenchement de la DAC.

Au dos du pied, les différents endroits de friction liés à chaque type de chaussures (particulièrement en cas d'allergie à un constituant d'une sandale) peuvent être atteints par la dermatite. La topographie de l'affection peut suggérer au clinicien l'origine et/ou le type de chaussure à incriminer préférentiellement [17, 18].

À la plante, le diagnostic clinique d'eczéma de contact est beaucoup plus difficile. Il existe un érythème desquamatif parcouru de crevasses. L'arche plantaire reste classiquement épargnée. Inévitablement, les points d'appui (talons et têtes métatarsiennes) sont les plus atteints. Les vésicules font en général défaut bien que cela ne soit pas systématique. Il faut suspecter la possibilité d'un eczéma de contact lorsque les endroits correspondant aux points d'appui sont atteints (appui des métatarsiens et des talons).

L'atteinte des espaces inter-orteils reste classique en cas de mycose mais peut s'observer en cas d'allergie de contact à l'un des composants d'un traitement topique utilisé par le patient (imidazolés, huiles essentielles, corticoïdes topiques par exemple).

Il est exceptionnel d'observer un eczéma de contact n'atteignant que les voûtes plantaires. Toutes les dermatoses ayant comme lieu d'élection cet endroit ne sont pas, en principe, liées à un eczéma de contact et relèvent le plus souvent d'une autre étiologie (psoriasis en particulier) [19, 20].

Tandis que l'atteinte palmoplantaire guide généralement, et à juste titre, vers les diagnostics de psoriasis, dermatite atopique, dyshidrose ou encore dermatite hyperkératosique idiopathique (ou post-irritative), les éruptions à distance (réactions ides) de la DAC sont fréquentes. Ceci tout particulièrement en phase aiguë, principalement sur les mains. De plus, le psoriasis, la dyshidrose ou encore la dermatite atopique favorisent la survenue de la DAC (pénétration facilitée pour les allergènes potentiels ?).

Il peut exister une atteinte à type d'eczéma nummulaire ou de prurigo. On peut également assister à une généralisation de la dermatose.

Localement, la DAC des pieds se surinfecte très facilement en raison de la transpiration en milieu occlus constitué par la chaussure. Il n'est pas rare non plus d'assister à une eczématisation secondaire iatrogène liée à l'application de topiques allergisants.

L'hyperhidrose est, de toute évidence, un cofacteur étiologique important. Son contrôle, par un traitement adéquat (sels d'aluminium en particulier, iontophorèse ou injections locales de toxine botulique…), sera essentiel sur le plan thérapeutique [21].

Technique des tests épicutanés [22-24]

Les tests épicutanés constituent la pierre angulaire indispensable au diagnostic de la DAC des pieds. Ils sont impérativement à effectuer face à une suspicion de DAC (idéalement à distance de la phase aiguë). Sont à tester les divers allergènes classiques (batterie européenne standard, batterie des caoutchoucs…) mais également de petits morceaux découpés de chaque chaussure suspectée. Les patients doivent toujours se munir (lors de la réalisation des tests épicutanés) de leurs chaussures régulièrement portées

et/ou incriminées. En vue de la réalisation de ces tests et en fonction de l'examen clinique (topographie exacte de l'atteinte), de petits morceaux de chaque chaussure seront prélevés, soit à l'aide d'une tréphine ou emporte-pièce de 6 mm (taille adéquate pour ne pas créer de faux positifs par hyperpression sur la peau), soit au moyen d'une curette pour les endroits moins accessibles (récolte d'une fine poussière). Dans le cas d'une atteinte plantaire, des échantillons provenant des parties externe et interne de la semelle sont à tester.

Allergènes potentiels [25]

Les accélérateurs et antioxydants du caoutchouc sont [26] (***fig. 2 et 3***) :
– le mercaptobenzothiazole (MBT), accélérateur de vulcanisation, est un allergène très fréquemment rencontré dans les DAC aux chaussures, typiquement pour les bottes en caoutchouc, engendrant souvent des réactions ides aux mains. Les chaussures de sécurité en contiennent pratiquement toujours ;
– le disulfure de tétraméthylthiurame (TMTD) est un accélérateur de vulcanisation également souvent retrouvé (surtout dans les semelles) ;
– le TMTD et le MBT sont parfois utilisés dans les colles au latex qui servent à sceller la semelle et l'empeigne de chaussures de sport ;
– la N-isopropyl-n-phényl-para-phénylènediamine (IPPD) est un antioxydant et un inhibiteur de la polymérisation. Elle se retrouve dans certaines bottes de couleur noire ainsi que dans des palmes de natation ;
– l'IPPD peut provoquer une réaction d'allure lichénoïde ou purpurique par capillarite toxique. Cette éruption peut persister pendant des mois, même après l'éviction de l'allergène ;
– la phényl-b -naphtylamine, le N-cyclohexyl-benzothiazol sulfonamide, l'hexaméthylène-tétramine, la 1,3 diphénylguanidine (DPG) et le monobenzyléther d'hydroquinone peuvent rarement être incriminés. En outre, ce dernier produit peut provoquer une dépigmentation importante.

Fig. 2 : Patient de 40 ans. Dermatite allergique de contact (liée au port de chaussures de sécurité).

Fig. 3 : Même patient. Dermatite allergique de contact (liée au port de chaussures de sécurité) : tests épicutanés positifs au thiurame mix et au carbamate mix.

Tous ces allergènes se rencontrent dans les bottes en caoutchouc, chaussures de sport (particulièrement chaussures de tennis), certaines pantoufles et la plupart des chaussures de sécurité, au niveau de la semelle, du contrefort ou de l'empeigne. Il faut également signaler que des chaussures dites "de cuir" peuvent également contenir la plupart de ces molécules.

Une "épidémie" de DAC aux pieds liée au port de chaussures-bateau en toile (Sperry Canvas) a été décrite. L'allergène mis en évidence est le diméthyldihiocarbamyl benzothiazole sulfide (DMTBS) [27]. Cet allergène pourrait être révélé par une positivité du thiurame mix de la batterie standard. Il pourrait également être présent dans certaines chaussures en cuir et/ou simili cuir.

De même, l'acétophénone azine (AA) a également été rapportée comme sensibilisante (chaussures Nike) surtout après le port préalable de baskets ou de tongs type "flip-flops" [28, 29]. Cet allergène est fréquemment retrouvé dans divers articles en mousse EVA (Éthylène Vinyle Acétate) : chaussures, protège-tibias… Des phénomènes de dépigmentation secondaire sont également décrits.

Les colles [30, 31] (***fig. 4 et 5***)

La résine butylphénol formaldéhyde paratertiaire (PTBP) est utilisée dans les colles néoprènes (comme stabilisateur), employées pour solidariser la partie supérieure et inférieure de nombreuses chaussures en tout genre, mais aussi sur les brides de certaines sandales. Dans les fabriques de chaussures, ce composant déclenche beaucoup de DAC chez les ouvriers qui la manipulent. Les DAC au PTBP ont souvent un aspect purpurique. Certaines colles néoprènes peuvent contenir des traces de thiurame, de colophane ou de diphénylguanidine.

Le dodécyl mercaptan et surtout l'éthylbutyl thiourée sont parfois présents dans

Fig. 4 : Patient de 34 ans. Dermatite de contact liée aux colles à chaussure contenant de la résine butylphénol formaldéhyde paratertiaire et de la colophane (à noter l'aspect purpurique des lésions).

Fig. 5 : Même patient : tests épicutanés positifs.

Le dossier – Eczémas de contact

les colles néoprènes. Ces deux allergènes peuvent être responsables de DAC plantaires (colles pour chaussures de sport).

La colophane et son principal allergène, l'acide abiétique, sont également utilisés dans certaines colles pour chaussures (bottes en particulier).

Le monobenzoate de résorcinol est un filtre anti-UV incorporé dans certains plastiques (surtout plastiques de lunettes). Comme certaines colles de chaussures sont fabriquées à partir de vieilles montures broyées, cet allergène peut être étonnamment responsable d'une DAC des pieds. Il existe une réaction croisée avec le baume du Pérou. Une allergie au baume du Pérou devrait donc faire penser à une allergie à la colle des chaussures et faire tester le monobenzoate de résorcinol.

Certaines colles à chaussures peuvent également contenir des isothiazolinones : 1,2 Benzisothiazolin-3-one BIT) en particulier.

Les agents tannants du cuir

[13, 32-34] (***fig. 6 à 11***)

Les agents tannants servent à transformer la peau animale essentiellement putrescible en un produit imputrescible, souple et résistant.

Les sels de chrome trivalent (ou plus éventuellement hexavalent) sont très fréquemment employés pour tanner le cuir (chaussures diverses et bottes d'équitation). La transpiration joue un rôle important dans le largage de ces sels-là. Dans le cas d'une hypersensibilisation de type IV comme la DAC, il est donc indispensable d'éviter les situations favorisant l'hypersudation. Les sels de chrome trivalent sont surtout utilisés pour tanner les parties supérieures des chaussures (cuir souple). Le bichromate de potassium de la batterie européenne standard (chrome hexavalent) sert généralement à tester ces patients. Le fait de porter des chaussures neuves (renouvelées tous les 3 mois) pourrait retarder le contact avec les sels de chromes car ceux-ci sont mieux fixés dans le cuir neuf et donc moins libérés. Le port de chaussettes épaisses ou de deux paires de chaussettes est conseillé. L'Union européenne a imposé une restriction quant à la teneur en sels de chrome hexavalent dans le cuir (< 3 mg/kg.)

Fig. 6 : Patiente de 24 ans. Dermatite allergique de contact (liée au port de chaussures en cuir).

Fig. 7 : Même patiente. Dermatite allergique de contact (liée au port de chaussures en cuir) : fort grossissement.

Fig. 8 : Même patiente. Dermatite allergique de contact (liée au port de chaussures en cuir) : test épicutané positif au bichromate de potassium.

Fig. 9 : Patient de 15 ans. Dermatite allergique de contact avec respect des voûtes plantaires (liée au port de chaussures avec semelles et contrefort en cuir).

Fig. 10 : Même patient. Dermatite allergique de contact (liée au port de chaussures avec semelles et contrefort en cuir).

Fig. 11 : Même patient. Dermatite allergique de contact (liée au port de chaussures en cuir avec semelles et contrefort en cuir) : test épicutané positif au bichromate de potassium.

Le cuir tanné "végétalement" peut également être source de sensibilisation (surtout cuirs à semelles). Cependant, l'allergène responsable n'a pas encore été identifié, mais la suspicion se porte sur le cuir de sandales en provenance des Indes. Ces cuirs sont en général moins souples, moins résistants et moins élastiques.

Le "formaldéhyde" et le "glutaraldéhyde" sont également des agents tannants bien que plus rarement utilisés à l'heure actuelle (surtout pour la partie supérieure des chaussures ainsi que les

cuirs blancs ou les cuirs à haut degré de résistance à l'eau) et pourraient donc être la source de certaines sensibilisations. Le glutaraldéhyde sert également à tanner à nouveau le cuir déjà tanné antérieurement aux chromates.

Ces produits sont souvent utilisés en thérapeutique comme agents visant à réduire la transpiration et peuvent donc également provoquer l'induction ou la révélation d'un eczéma de contact.

Le chloracétamide est un autre allergène potentiel servant à tanner certains cuirs, dont les cas de sensibilisation seraient de plus en plus fréquents.

Les teintures et colorants [13, 35] (*fig. 12 à 14*)

Ils sont rarement responsables de DAC car ceux-ci sont en général bien fixés aux matériaux des chaussures, sauf en cas de "reteinture" (fixation moins intense). Il existe souvent une sensibilisation croisée du colorant en cause avec la paraphénylène diamine base libre (PPD) bien que cela soit systématiquement en défaut pour les bleus dispersés 106 et 124. Le brun Bismarck et l'orange dispersé peuvent être utiles à tester également lorsque l'on suspecte une allergie à une teinture pour chaussures. Le cobalt peut aussi intervenir dans la coloration ou la teinture des chaussures bleues ou mêmes vertes.

Fig. 12 : Patiente de 32 ans. Dermatite allergique de contact liée au port de chaussures bleu foncé.

Fig. 13 : Même patiente. Dermatite allergique de contact liée au port de chaussures bleu foncé. Prélèvements de petits morceaux de la chaussure.

Fig. 14 : Même patiente. Dermatite allergique de contact liée au port de chaussures bleues : tests épicutanés positif au cobalt et à un morceau de chaussure bleu foncé.

Cependant, la fréquence de l'allergie aux teintures et colorants est probablement sous-estimée car beaucoup de ceux-ci ne sont pas référencés (les allergènes disponibles ne sont pas assez spécifiques et de nombreux cas peuvent passer entre les mailles du filet).

Les matières plastiques

Les résines polyuréthanes sont de plus en plus utilisées dans certaines chaussures de sport (semelles en mousse) et pourraient provoquer une DAC aux plantes (chaussures de ski, par exemple). Cela reste toutefois relativement exceptionnel.

Le chlorure de polyvinyle (PVC) est très couramment incorporé dans de nombreuses chaussures. L'allergène n'est pas toujours connu. De multiples allergènes pourraient être en cause (en particulier, les phtalates). Le PVC est surtout utilisé comme plastifiant pour augmenter la résistance des chaussures.

Les biocides [36, 37]

La N-octyl-4-isothiazolin-3-one (OIT) peut être utilisée comme biocide dans la fabrication du cuir (en général, le dessus des chaussures) ainsi que la 1,2 benzisothiazolin-3-one (BIT) (talons et partie antérieure des chaussures). Il existe fréquemment une réactivité croisée entre l'OIT et la méthylisothiazolinone (MI).

Des semelles anti-transpiration peuvent également contenir de la N-octyl-4-isothiazolin-3-one ou de la 1,2 benzisothiazolin-3-one (BIT). La BIT peut aussi être contenue dans des colles à chaussures. Les isothiazolinones peuvent être présents lors des opérations de tannage.

Le thiocyanométhylthio benzothiazole (TCMMT), chimiquement proche des isothiazolinones, peut aussi être présent (à tester à 0,2 % dans la vaseline).

Les produits d'entretien pour le cuir sont pareillement susceptibles de contenir des isothiazolinones (méthylisothiazolinone en particulier).

Le diméthylfumarate (DMF) [38] (*fig. 15 et 16*)

Les sources d'allergie au DMF (bactéricide, fongicide) ne sont pas uniquement cantonnées "aux anciens canapés chinois". Malgré son interdiction, le DMF peut encore se trouver dans certaines chaussures (bottes en particulier) en cuir (d'origine souvent chinoise), provoquant

Le dossier – Eczémas de contact

des DAC souvent sévères (accompagnées d'un œdème marqué). Les sachets de DMF peuvent être placés, soit dans les boites, soit dans les chaussures elles-mêmes. Le DMF se teste à 0,1 % et/ou à 0,01 % dans la vaseline.

Fig. 15 : Patiente de 60 ans. Dermatite allergique de contact liée au port de chaussures contaminées par des résidus de diméthylfumarate (DMF).

Fig. 16 : Même patiente. Tests positifs au DMF. Présence d'un sachet anti-moisissures contenant du DMF retrouvé dans la boîte à chaussures.

Le nickel [35]

Les allergies de contact aux boucles de chaussures ou parfois à d'autres parties métalliques (œillets pour lacets ou renforts pour chaussures de sécurité) sont bien classiques. Le nickel doit toujours être suspecté si l'on observe une dermatose bien délimitée correspondant à un endroit en contact avec le métal.

Les thiourées [39-41] (*fig. 17 et 18*)

Les thiourées sont des substances utilisées comme accélérateurs de vulcanisation ainsi que pour leurs propriétés antioxydantes. Elles sont essentiellement présentes dans les chaussures de sport (en particulier chaussons de plongée) en néoprène (ou chloroprène). La diéthylthiourée serait la plus allergisante mais d'autres thiourées peuvent également être en cause. Les thiourées

Fig. 17 : Patient de 24 ans. Dermatite allergique de contact liée au port de chaussons de plongée en néoprène contenant des dérivés de thiourées.

Fig. 18 : Même patient. Dermatite allergique de contact liée au port de chaussons de plongée en néoprène. Test positif au thiourée mix.

se testent individuellement à 1 % dans la vaseline. Le test au thiourée mix à 1 % est nettement moins sensible.

Les allergènes inconnus [42, 43] (*fig. 19*)

Dans un certain nombre de cas, l'allergène en cause restera inconnu et seuls les tests épicutanés réalisés à partir de morceaux de chaussure permettront de mettre en évidence une réaction allergique indubitable. Ces tests sont aisés à réaliser mais souvent beaucoup trop peu employés ! Ils restent néanmoins indispensables et permettent de démontrer au patient la pertinence de ceux-ci. Il suffit de découper (éventuellement de manière non transfixiante) l'endroit (ou les endroits) de la chaussure présumée responsable et d'humecter (eau ou sérum physiologique) légèrement le(s) morceau(x) prélevé(s) avant de l'(es) appliquer sous occlusion sur le dos du patient.

Certains conseillent d'utiliser l'acétone ou l'éthanol mais le risque de réactions de nature irritative est plus important.

Fig. 19 : Prélèvements de divers morceaux d'une chaussure incriminée dans la genèse d'une dermite de contact des pieds (afin de réaliser des tests épicutanés).

Recommandations [44]

Outre la mise en évidence des allergènes potentiels, la pertinence de ceux-ci doit être minutieusement évaluée selon la clinique et leur éviction reste primordiale. Dans bon nombre de cas, les tests à l'aide

de petits morceaux de chaussures permettent de cibler mieux les chaussures responsables.

Certains proposent de changer fréquemment de chaussures, de ne porter que des chaussures en bois ou en plastique ou encore de prévoir des chaussures plus grandes avec plusieurs paires de chaussettes (ce qui préviendrait le contact avec les allergènes et permettrait d'éviter des récidives chez environ la moitié des patients) [31]. Des bottes en vinyle sont commercialisées. Des chaussures en cuir tanné végétalement peuvent être recommandées (Kickers, par exemple).

Le traitement de l'hyperhidrose sous-jacente est essentiel et le changement de chaussettes potentiellement "contaminées" par les allergènes doit toujours être proposé.

Batterie de tests à effectuer devant une suspicion d'eczéma de contact du pied

Les différentes batteries sont présentées dans le ***tableau I.***

Tests de la batterie européenne standard élargie		Autres tests à envisager en fonction du contexte	
Bichromate de potassium	0,5 % vas.	1,3 Diphénylguanidine (DPG)	1 % vas. (voire 0,5 % vas.)
Chlorure de cobalt	1 % vas.	Dithiomorpholine	1 % vas.
Sulfate de nickel	5 % vas.	Dodécylmercaptan	0,1 % vas.
Formaldéhyde	2 % eau.	Glutaraldéhyde	0,2 % vas.
Paraphénylènediamine base libre (PPD)	1 % vas.	Hexaméthylène tétramine	1 % vas
Mercapto mix	2 % vas.	Monobenzyléther d'hydroquinone	1 % vas.
Thiurame mix	1 % vas.	Jaune 3 dispersé	1 % vas.
N-isopropyl-n'-phénylparaphénylènediamine	0,1 % vas.	Jaune acide 36	1 % vas.
Mercaptobenzothiazole (MBT)	2 % vas.	Orange 1 dispersé	1 % vas.
Résine butylphénol formaldéhyde paratertiaire	1 % vas.	Orange 3 dispersé	1 % vas.
Colophane	20 % vas.	Bleu 106 dispersé	1 % vas.
Baume du Pérou	25 % vas.	Bleu 124 dispersé	1 % vas.
Époxy résine	1 % vas.	Brun Bismarck	1 % vas.
Textile mix	6,6 % vas.	Diaminodiphénylméthane	0,5 % vas.
Méthylisothiazolinone et méthylchloro-isothiazolinone	0,02 % eau	Toluène diisocyanate	2 % vas.
Méthylisothiazolinone	0,2 % eau	Dibutylphtalate	5 % vas.
N-octyl-4-isothiazolin-3-one	0,1 % vas.	Péroxyde de benzoyle	1 % vas.
1,2 Benzisothiazolin-3-one	0,1 % vas.	Bisphénol A	1 % vas.
		Monobenzoate de résorcinol	1 % vas.
		Thiourée mix	1 % vas.
		Dibutyl thiourée	1 % vas.
		Diphényl thiourée	1 % vas.
		Diéthyl thiourée	1 % vas.
		Chloracétamide	0,2 % vas
		Diméthylfumarate (DMF)	0,1 % et 0,01 % vas.
		Acétophénone azine (AA)	0,01 % et 0,1 % acétone ou vas.
		Diméthyldihiocarbamyl benzothiazole sulfide (DMTBS)	0,1 % acétone
		Thiocyanométhylthio benzothiazole (TCMMT)	0,2 % vas.
Morceaux humectés des diverses chaussures suspectées.			
Topiques utilisés pour traiter la dermatite.			

Tableau I : Batterie européenne standard élargie et autres tests contextuels.

Le dossier – Eczémas de contact

BIBLIOGRAPHIE

1. Sehgal VN, Rasool F, Srivastava G *et al.* Footwear dermatitis: pathogenesis–part I. *Skinmed*, 2012;10: 291-297.
2. Sehgal VN, Rasool F, Srivastava G *et al.* Footwear dermatitis: epidemiology, clinical connotation–part II. *Skinmed,* 2014;12:360-364.
3. Rietschel RL, Fowler JF. Textile and shoe dermatitis. In: Rietschel RL, Fowler JF Jr, eds. Fisher's Contact Dermatitis. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 305-319.
4. Chowdhuri S, Ghosh S. Epidemio-allergological study in 155 cases of footwear dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2007;73: 319-322.
5. Bourrain JL. Les dermatoses du pied chez l'enfant. In: Progrès en dermato-allergologie. Paris: John Libbey; 2000. p. 73-79.
6. Tennstedt D. Le monde des dysidroses. In: Progrès en dermato-allergologie. Lyon: John Libbey; 2013. p. 117-127.
7. Tennstedt D. Dermatites de contact des pieds. In: Progrès en dermato-allergologie. Dijon: John Libbey; 2018. p. 211-219.
8. Febriana SA, Soebono H, Coenraads PJ *et al.* Contact allergy in Indonesian patients with foot eczema attributed to shoes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1582-1589.
9. Angelini G, Vena Ga, Meneghini Cl. Shoe-contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1980;6:279-283.
10. Landbeck L, Uter W, John SM. Patch test characteristics of patients referred for suspected contact allergy of the feet–retrospective 10 years cross-sectional study of the IVDK data. *Contact Dermatitis*, 2012;66:1-9.
11. Saha M, Srinivas Cr, Shenoy SD *et al.* Sensitivity to topical medicaments among suspected cases of footwear dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1993;28:44-45.
12. Gimenez-Arnau AM. How to recognize and study shoe contact dermatitis, an old and new source of contact allerg. *Contact Dermatitis*, 2016;75: 32-33.
13. Rietschel RL, Fowler JF. Textile and shoe dermatitis. Fischer's Contact Dermatitis, 6th edition. Hamilton (Ontario): *BC Decker*, 2008;3396-3399.
14. Priya KS, Kamath G, Martis J *et al.* Foot eczema: the role of patch test in determining the causative agent using standard series. *Indian J Dermatol*, 2008;53:68-69.
15. Holden CR, Soebono H, Coenraads PJ *et al.* 10 years' experience of patch testing with a shoe series in 230 patients: wich are important? *Contact Dermatitis*, 2005;53: 37-39.
16. Lazzarini R, Duarte I, Marzagao C. Contact dermatitis of the feet. A study of 53 cases. *Dermatitis*, 2004;15:125-130.
17. Nardelli A, Taveirne M, Drieghe J *et al.* The relation between the localisation of foot dermatitis and the causative allergens in shoes: a 13-year retrospective study. *Contact Dermatitis*, 2005;53:201-206.
18. Nedorost S. Clinical patterns of hands and foot dermatitis: emphasis on rubber and chromate allergens. *Dermatol Clin*, 2009;27:281-287.
19. Freeman S. Shoe dermatitis. *Australas J Dermatol*, 1983; 24:63-68.
20. Freeman S. Shoe dermatitis. Contact *Dermatitis*, 1997;36:247-251.
21. Saha M, Srinivas Cr, Shenoy SD *et al.* Footwear dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1993;28:260-264.
22. Tennstedt D. Quel bilan faire devant un eczéma des pieds? *Rev Franc Allergol*, 2010; 50: 244-247.
23. Holden C, Gawkrodger D. Ten years' experience of patch testing with a shoe series in 230 patients: wich are important? *Contact Dermatitis*, 2005; 53:37-39.
24. Trattner A, Farchi Y, David M. Shoe-contact dermatitis in Israel. *Am J Contact Dermat*, 2003;14:12.
25. Lazzarini R, Mendoça RF, Hafner MFS. Allergic contact dermatitis to shoes: contribution of a specific serie to the diagnosis. *An Bras Dermatol*, 2018;93:696-700.
26. Bajaj AK, Gupta SC, Chatterjee AK *et al.* Shoe dermatitis in India: further observations. *Contact Dermatitis*, 1991;24:149-151.
27. Schuttelaar M, Meijer J, Engfeldt M *et al.* Allergic contact dermatitis caused by dimethylthiocarbamylbenzothiazole sulfide (DMTBS) in canvas shoes: in search of the culprit allergen. *Contact Dermatitis*, 2017;78:7-11.
28. De Fre C, Bergendorff O, Raison-Peyron N *et al.* Acetophenone azine: a new shoe allergen causing severe foot dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2017;77:416-417.
29. Raison-Peyron N, Sasseville D. Acetophenone azine. *Dermatitis*, 2021; 32:5-9.
30. Downs AMR, Sansom JE. Palmoplantar dermatitis may due to phenolformaldehyde resin contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1997;39:147.
31. Grimalt F, Romaguera C. New resin allergens in shoe-contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 1975;1:169-174.
32. Moretto A. Hexavalent and trivalent chromium in leather: what should be done? *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015; 73:681-685.
33. Van Coevorden AM, Coenraadts PJ, PaS HH *et al.* Contact allergens in shoe leather among patients with foot eczema. *Contact Dermatitis*, 2002; 46:145-148.
34. Lejding T, Mowitz M, Bruze M *et al.* A retrospective investigation of chromate allergy in Southern Sweden. *Contact Dermatitis*, 2016;75:38.
35. Goossens A, Bedert R, Zimerson E. Allergic contact dermatitis caused by nickel and cobalt in green plastic shoes. *Contact Dermatitis*, 2001;45:172.
36. Ayadi M, Martin P. Pulpitis of the fingers from a shoe glue containing 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT). *Contact Dermatitis*, 1999 40:115-116.
37. Aerts O, Meert H, Romaen E *et al.* Octylisothiazolinone,an additional cause of allergic contact dermatitis caused by leather: case series and potential implications for the study of cross-reactivity with methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*, 2016;75:276-284.
38. Gimenez-Arnau A, Silvestre Jf, Mercadre P *et al.* Shoe contact dermatitis from dimethylfumarate: clinical manifestations, patch tests results, chemical analysis, and source of exposure. *Contact Dermatitis*, 2009;61:249-260.
39. Ramzy Ag, Hagvall L, Pei MN *et al.* Investigatio of diethylthiourea and ethyl isothiocyanate as potent skin allergens in chloroprene rubber. *Contact Dermatitis*, 2015;72:139-146.
40. Bourain JL. Allergie aux textiles vestimentaires et chaussures. In: Progrès en dermato-allergologie. Nancy: John Libbey; 2016. p. 233-240.
41. Raison-Peyron N. Allergie aux équipements sportifs. In: Progrès en dermato-allergologie. Nancy: John Libbey; 2016. p. 241-246.
42. Belsito D. Common shoe allergens undetected by commercial patch testing kits. *Am J Contact Dermat*, 2003;14:95.
43. Jelen G. Le pied "professionnel". In: Progrès en dermato-allergologie. Paris: John Libbey; 2002. p. 143-156.
44. Houle MC. Dermatoses des pieds. In: Progrès en dermato-allergologie. Nantes: John Libbey; 2021. p. 47-58.

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

Le dossier – Eczémas de contact

Eczémas de contact : quoi de neuf ?

RÉSUMÉ : De nombreux nouveaux allergènes, ou de nouvelles applications d'allergènes déjà bien connus, ont été signalés en 2021-2022. Dans cette revue, nous abordons quelques allergènes cosmétiques remarquables et/ou émergents, y compris les fragrances, les conservateurs, les allergènes végétaux, les nouveaux agents dépigmentants, et certains filtres solaires problématiques. De plus, nous faisons le point sur les nouveaux allergènes "manucure", et détaillons de plus près les allergènes principaux dans les gants et les chaussures. Nous donnons un aperçu de quelques métaux allergisants, et mentionnerons des exemples d'allergènes importants dans les dispositifs médicaux, tels que les pansements adhésifs, les antiseptiques et les désinfectants.

O. AERTS
Service de Dermatologie, CHU ANVERS
et groupe de recherche en immunologie,
Infla-Med Centre of Excellence,
Université d'Anvers, ANVERS, Belgique.

En 2021-2022 une multitude de nouveaux allergènes ont été rapportés. En voici une sélection.

Allergènes cosmétiques remarquables et émergents

Un groupe nouveau d'allergènes de contact cosmétiques est constitué des dérivés d'acides aminés, tels que la capryloyl glycine, les dérivés de la sarcosine et l'oléoyl tyrosine (***fig. 1***) [1]. Des allergies notables ont aussi été rapportées à la suite d'un contact cutané avec des lipides et des sucres, comme les triglycérides capryliques/capriques, et des dérivés du saccharose (stéarate, distéarate) [2]. Des nouveaux agents dépigmentants, tels que les dérivés du résorcinol et de l'acide ascorbique (3-O-ethyl ascorbic acid, par ex.), provoquent assez souvent des allergies de contact sévères [3], mais ces patients ne

Fig. 1 : Allergie de contact "oedémateuse" provoquée par l'oléoyl tyrosine, nouvel allergène de contact cosmétique, dans une crème après-soleil "prolongateur bronzage".

Le dossier – Eczémas de contact

présentent généralement aucun problème en cas d'application topique du résorcinol ni de prise de vitamine C. Concernant les filtres solaires, il a été démontré que la photo-allergie de contact à l'octocrylène est probablement due à l'impureté benzophénone [4]. Ces benzophénones entrent, par exemple, dans la composition des plastiques (lunettes de natation) ou des encres (magazines), lesquels peuvent ainsi provoquer un eczéma de contact photo-allergique. Parmi les tensioactifs, les glucosides sont devenues des allergènes principaux et le décyl glucoside à récemment été inclus dans la nouvelle batterie standard européenne [5]. Le pouvoir allergénique d'acides et de sels organiques, tels que l'acide sorbique/les sorbates et l'acide benzoïque/les benzoates, est probablement quelque peu sous-estimé dans des produits pharmaceutiques et cosmétiques. Il serait intéressant de tester l'acide sorbique à 2 % dans de l'éthanol avec 2 % dans de la vaseline, et d'effectuer des lectures tardives [6].

Des publications récentes soulignent aussi l'importance croissante des allergies de contact aux "glycols" dans les produits pharmaceutiques et cosmétiques. Quelques cas d'allergies cosmétiques au pentylène glycol, au butylène glycol et au caprylyl glycol ont été publiés il y a peu. Une sélection d'autres allergènes cosmétiques récemment rapportée : le tocophérol et l'acétate de tocophéryle, le pantothénate de calcium, l'extrait d'écorce de magnolia, le bakuchiol, le resvératrol, la tétra-hydroxypropyl-éthylènediamine, le *Scutellaria baicalensis* (notamment dans les crèmes solaires), et le rouge carmin (souvent présent dans la composition de produits de maquillage et à tester à 2,5 % dans de la vaseline). La tert-butylhydroquinone (TBHQ), substances dans des produits (teintures) capillaires et adhésifs, est aussi un bon marqueur pour détecter une allergie de contact à l'huile de nigelle (sur la base de la "thymoquinone" apparentée) [7].

Fragrances et arômes : l'importance des terpènes, huiles essentielles et propolis

On retrouve souvent des hydropéroxydes de limonène, du linalol (lavande), de l'acétate de linalyle (apparenté au linalol) et de nombreux autres terpènes dans les huiles essentielles utilisées dans les diffuseurs électroniques (aromathérapie), lesquels peuvent provoquer des dermatites de contact aérogènes et systémiques (par inhalation), parfois très similaires à l'eczéma atopique [8]. Des fragrances sont aussi fréquemment présentes dans des produits non cosmétiques, tels que les jouets pour enfants, les couches, les produits pharmaceutiques topiques, les serviettes hygiéniques et les tampons. Le D-limonène est également utilisé dans des bandes et les pansements adhésifs "hypoallergéniques" (sans colophane), ce qui peut expliquer pourquoi ces produits provoquent encore souvent des problèmes cutanés [9]. Les huiles essentielles, souvent considérées à tort comme "inoffensives", causent parfois des eczémas de contact très sévères ; parmi les cas d'allergie récemment observés, tant chez des adultes que chez des enfants, on retrouve les huiles essentielles d'encens (*Boswellia carterii*), de rose (*Rosa damascena*) et du *Gaultheria procumbens* [10]. Ces dernières années, plusieurs cas d'allergie de contact à la propolis, présente dans des produits cosmétiques "naturels" et des confiseries (stomatite de contact), ont également été rapportés ; à cet égard, une réaction croisée avec le baume du Pérou n'est pas systématique.

Conservateurs : attention aux isothiazolinones dans les produits non cosmétiques

La méthylisothiazolinone (MI) et la méthylchloroisothiazolinone/méthylisothiazolinone (MCI/MI) sont encore largement présents dans les peintures et colles, détergents, articles de maroquinerie, et des jouets pour enfants (comme le slime), ainsi que dans les produits cosmétiques pour animaux (shampoing pour chiens). Plus particulièrement, l'utilisation de MI et de benzisothiazolinone (BIT) dans les peintures à l'eau reste un problème d'actualité, tant pour les adultes que pour les enfants, et provoque parfois des formes très atypiques d'allergie de contact (comme la dermatite lymphomatoïde) [11]. Depuis quelques années, on observe une hausse remarquable (jusqu'à présent inexpliquée) du nombre de patients présentant des allergies de contact à la BIT (0,1 % dans la vaseline) [12]. La butylbenzisothiazolinone, apparenté à la BIT, est un autre nouvel allergène (professionnel) notable dans ce groupe de conservateurs.

Le point sur les allergènes "manucure" : ongles en gel et vernis classiques

Les (méth) acrylates présents dans les ongles en gel continuent à provoquer des problèmes cutanés au niveau des mains, mais aussi à distance (par ex. paupières, lèvres, cou). Parfois, on peut observer uniquement des lésions au niveau des ongles proprement dits ; les exemples récents incluent des ongles pseudo-psoriasiques ou des hémorragies linéaires sous-unguéales. Parfois, seules les parties proximales de la paume des mains sont touchées. Outre les ongles en gel "traditionnels", que l'on fait durcir à l'aide de lampes UV ou LED, il existe désormais aussi des vernis en gel "hybrides" qui durcissent sous l'effet de la lumière du jour. Même s'il était initialement recommandé de tester les (méth) acrylates uniquement chez les adultes, de telles allergies de contact ont aussi été rapportées chez des enfants, et même les hommes (chez les guitaristes, notamment). En ce qui concerne les vernis à ongles traditionnels, la résine tosylamide/formaldéhyde semble avoir perdu de son importance et a été (largement) remplacée par des résines à base d'époxy, et surtout par des copolymères à base d'acide adipique et d'anhydride phtalique.

Ask NAOS Pro

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

réalités
Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

Le laboratoire dermatologique **BIODERMA**, en partenariat avec **Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie**, vous invite à voir ou revoir **EN DIFFÉRÉ** la webconférence

Impacts dermatologiques et psychologiques des nouveaux traitements anticancéreux

- Toxicités dermatologiques des nouveaux traitements anticancéreux
  Pr Vincent Sibaud, Onco-dermatologue, IUCT-Oncopole, Toulouse
- Impacts psychologiques des toxicités cutanées & retentissement sur la qualité de vie
  Audrey Allain, Psychologue clinicien & coordinatrice du département de psychologie, Institut Rafael, Levallois-Perret
- Q&A

Crédit photo: © FatCamera@gettyimages.fr

https://biodermatoxicite.realites-dermatologiques.com

Inscription obligatoire – Webconférence réservée aux professionnels de santé.

Le dossier – Eczémas de contact

Allergies de contact aux Compositae (lactones sesquiterpéniques)

La sensibilisation aux *Compositae* est fréquente, y compris chez les enfants (eczéma des mains, dermatite aérogène du visage). Cette allergie de contact peut être détectée à l'aide du mélange de lactones sesquiterpéniques 0,1 % (vaseline) et/ou du mélange de *Compositae II*. Le *European Society of Contact Dermatitis* (ESCD) a récemment recommandé de l'utiliser à 5 % au lieu de 2,5 % (vaseline). Intéressant à savoir : un eczéma persistant de la tête et/ou du cou, chez des patients atopiques sous traitement par dupilumab, pourrait être dû à une sensibilisation de contact aux *Compositae* [13]. Un nombre étonnamment élevé de patients (diabétiques) présentant une allergie de contact au capteur de glucose FreeStyle Libre (ancienne version) sont aussi sensibilisés aux lactones sesquiterpéniques, cette dernière allergie de contact ne s'avérant du reste pas toujours pertinente. Une réactivité croisée est bien suspectée, et a récemment été confirmée par un "re-test" [14].

Teintures capillaires et colorants (textiles)

Sowa-Osako *et al.* rappellent que la PPD peut également provoquer des réactions immédiates ("anaphylactiques", "anaphylactoïdes"), tant lors de l'utilisation de teintures capillaires que de la réalisation de patch-tests [15]. Dans certains cas exceptionnels, les teintures capillaires alternatives (à base de colorants d'origine végétale comme l'indigo, par ex.) peuvent aussi induire un eczéma de contact. Dans la mesure où la PPD n'est pas un marqueur adéquat pour l'eczéma de contact causé par des colorants azoïques, on utilise actuellement le textile *dye mix* (TDM) à 6,6 % (vaseline) dans la batterie standard européenne. Certaines études soulignent une tendance à la baisse du nombre de réactions positives au TDM lors des patch-tests, probablement en raison de l'évolution de la législation européenne. Les colorants azoïques sont parfois à l'origine de patch-tests positifs à long terme, d'allergies de contact (bulleuses) sévères, et peuvent induire des tableaux cliniques atypiques, tels qu'une capillarite ou une allergie de contact "lymphomatoïde". Le TDM cause parfois aussi des réactions légèrement irritatives lors des patch-tests ; de plus, en raison des réactions croisées fréquentes et sévères avec la PPD, on tente également de retirer le *Disperse Orange 3* du TDM. Quelques cas d'allergie de contact au *Solvent Yellow* (n° 33 dans l'huile d'argan, n° 14 dans des montures de lunettes) ont également été publiés, ce qui rappelle des rapports antérieurs à propos du *Solvent Orange 60*.

Allergènes dans les chaussures : les "classiques" et les nouveautés

Des études récentes ont montré que la plupart des patients sont sensibilisés aux *usual suspects*, tels que le chrome et/ou le cobalt, la colophane, les accélérateurs de caoutchouc (en particulier les dérivés mercapto, mais aussi thiurames/carbamates, diphénylguanidine, diothiomorpholine, et même thiourées) et la résine p-tert-butylphénol-formaldéhyde (PTBP). Certains auteurs soulignent toutefois aussi l'importance grandissante potentielle d'allergènes tels que le p-tert-butylcatéchol, la tert-butylhydroquinone, et surtout de l'octylisothiazolinone et le 2- (thiocyano-méthylthio) benzothiazol (dans le cuir). L'Acétophénone azine, un allergène connu présent dans les protège-tibias, les chaussures de sport et les tongs, a été élu "allergène de l'année 2021" aux États-Unis [16].

Allergènes du caoutchouc et des silicones

Chez les médecins et les infirmiers, la diphénylguanidine (DPG) est une cause majeure d'eczéma (sévère) des mains [17]. Officiellement, la DPG est testée à 1 % dans la vaseline, mais certains confrères utilisent (simultanément) des concentrations plus faibles (0,5 % et 0,3 dans la vaseline), car la DPG à 1 % dans la vaseline (tout comme le Carba mix à 3 % dans la vaseline, dont elle fait partie) cause parfois des réactions irritatives, voire des réactions faussement positives 1 + lors des patch-tests. La DPG doit être testée de manière individuelle, car le Carba mix peut "manquer" jusqu'à 40 % des sensibilisations à la DPG. Les thiurames/carbamates et/ou les dérivés du caoutchouc noir sont des allergènes connus présents dans les poignées de bicyclettes et les freins à main ; plus récemment, ils ont également été décelés dans les moniteurs d'activité physique *Fitbit*. Les thiurames/carbamates sont également, avec les dérivés mercapto, les principaux allergènes présents dans les masques FFP2. Les carbamates contenus dans les gants peuvent du reste provoquer aussi une "dermatite polycyclique" du dos des mains. Le mercapto mix et le mercapto benzothiazole (MBT) sont des allergènes du caoutchouc plus rares ; au lieu du mercapto mix 2 % vas. et du MBT 2 % vas., on peut aussi utiliser un nouveau mix (mercapto mix 3,5 % vas.).

Bien qu'il s'agisse de grosses molécules, les silicones ont récemment été décrits comme une cause de dermatite de contact allergique aux appareils CPAP (*continuous positive airway pressure*), aux écarteurs d'orteils et aux bas de contention. Les agents en cause restent inconnus, mais d'après certains auteurs le platin, des (méth) acrylates et/ou le drométrizole seraient en cause ; ce dernier est un filtre solaire et allergène de contact présent dans des cosmétiques, des matériaux dentaires, des caoutchoucs, des plastiques (chaussures), et même dans des serviettes hygiéniques [18].

Métaux problématiques : nickel, aluminium et autres

Outre une hypersensibilité classique de type IV, le nickel peut aussi causer des

allergies de type I (par ex. bijoux : urticaire de contact ; appareils dentaires : angio-œdème). Bien que le spot-test du nickel puisse être utile pour détecter d'éventuels déclencheurs, des résultats faussement négatifs sont toujours possibles, y compris en ce qui concerne les implants orthopédiques (par ex., ancres métalliques). Le rôle du nickel dans les réactions allergiques cutanées aux tatouages reste controversé. Du nickel pourrait être présent (en tant qu'impureté) principalement dans les encres (rouges, vertes, bleues, brunes et violettes), et les aiguilles utilisées par les tatoueurs peuvent également en contenir. Du reste, un patch-test positif au nickel n'est que rarement l'explication (en tout cas, pas la seule) d'une réaction allergique cutanée à un tatouage ; d'autres métaux, des colorants et même des isothiazolinones peuvent également jouer un rôle à cet égard [19].

L'aluminium a aussi fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années [20] : malgré son utilisation très répandue, les allergies (de contact) à ce métal restent rares. Il est principalement associé à des nodules sous-cutanés (granulomateux), et parfois même au syndrome de Wells à la suite de vaccinations, ainsi qu'à une dermatite de contact allergique aux déodorants, tandis que les autres sources allergéniques et manifestations cliniques (allergie de type I, par ex.) sont plus rares.

Le test recommandé est l'aluminium chloride hexahydrate 10 % dans de la vaseline. Important à noter : on a récemment rapporté que chez les patients présentant une allergie de contact à l'aluminium, les patch-tests réalisés avec des chambres de test en aluminium (Finn) peuvent donner lieu à des réactions faussement positives au palladium, au baume du Pérou et au *Caine mix II*, car ces substances déclenchent la libération de l'aluminium contenu dans ce type de chambres de test.

Le cuivre peut provoquer une dermatite de contact (systémique) ainsi qu'une urticaire de contact, et plusieurs cas de chéilite de contact allergique, due au fluorure d'étain (et récemment aussi le chlorure d'étain) contenu dans les dentifrices, ont été rapportés.

Le chlorure d'indium (III) et le chlorure d'iridium (III), testés respectivement à 10 % dans l'eau et à 1 % dans la vaseline, constituent des causes potentiellement sous-estimées d'allergie aux métaux (bijoux, mais aussi dispositifs médicaux tels que prothèses dentaires, stents et traceurs utilisés en médecine nucléaire). Les sensibilisations concomitantes à d'autres métaux (principalement le nickel et le palladium) sont fréquentes. Les problèmes cutanés liés au titane (à cause des prothèses de genou, par ex.), qui reste un allergène difficile à tester, sont peut-être plutôt dus à une inflammation médiée par l'irritation qu'à une allergie au titane [21].

Adhésifs : les acrylates, mais aussi la colophane (modifiée) et le D-limonène

Les allergies de contact dues aux adhésifs à base de (méth) acrylates contenus dans les postiches, les pansements adhésifs transdermiques et les boucles d'oreilles ont fait l'objet de publications récentes. Une allergie de contact au méthacrylate de méthyle (MMA) contenu dans les prothèses dentaires cause parfois une stomatite de contact, tandis que le MMA présent dans le ciment osseux entraîne plus facilement l'échec des prothèses de genou, et parfois même une pemphigoïde bulleuse localisée [22]. L'acrylate d'isobornyle (IBOA ; allergène de l'année 2020) donne une réaction positive chez 0,6 % de l'ensemble des patients diabétiques réorientés pour des patch-tests. Cet allergène prinicpal du capteur de glucose *FreeStyle* Libre a, entre-temps, également été retrouvé dans d'autres dispositifs médicaux (des tensiomètres, des électrodes d'ECG par ex.), des montres connectées et des smartphones. La version la plus récente du capteur *FreeStyle* Libre ne contient plus d'IBOA (mais du BHT), et est souvent de nouveau tolérée par la plupart des diabétiques allergiques à l'IBOA. Certaines versions d'un autre capteur de glucose (Dexcom) semblent toujours contenir de l'IBOA en faibles quantités. Globalement, la prévalence de l'allergie de contact à l'IBOA semble à nouveau diminuer chez les diabétiques. Outre les (méth) acrylates, les cyanoacrylates prennent aussi une importance croissante. Ceux-ci sont notamment utilisés dans les colles pour les loisirs créatifs, les capteurs de glucose et les colles chirurgicales (Dermabond, VenaSeal, par ex.). Même si ce sont des allergènes plutôt faibles, ils peuvent parfois provoquer une sensibilisation dès le premier contact avec la peau ; des réactions croisées entre les différents dérivés (cyanoacrylate d'éthyle, de butyle et d'octyle) sont possibles. Les patch-tests réalisés avec des (méth) acrylates donnent parfois lieu à des réactions positives tardives (jour 7 ou plus tard) (par exemple pour l'HEMA, ce qui n'indique pas toujours une sensibilisation active) et peuvent aussi causer, dans des cas exceptionnels, une leucodermie. Outre les acrylates, d'autres substances adhésives jouent parfois un rôle majeur, comme la colophane (modifiée) et ses dérivés (Abitol), ainsi que le D-limonène [9].

Antiseptiques et désinfectants : ammoniums quaternaires, biguanides et persulfates

Outre les alcools, les biguanides et surtout les sels d'ammonium quaternaire peuvent aussi causer des problèmes cutanés. En plus d'être un allergène, le chlorure de benzalkonium est aussi un irritant notoire, à tester de préférence dans l'eau (à 0,1 %, par ex.) [23]. Autre irritant et allergène, le chlorure de didécyldiméthylammonium (DDAC) (***fig. 2***) doit, de préférence, être testé dans la vaseline (par ex. à 0,05 %). Des produits plus classiques, tels que la chlorhexidine et l'hexamidine, peuvent également être à l'origine d'un eczéma de contact, et

Le dossier – Eczémas de contact

Fig. 2 : Allergie de contact professionnelle du visage et des mains causée par le chlorure de didécyldiméthylammonium (DDAC), nouvel allergène antiseptique, présent dans un savon liquide en milieu de travail.

peuvent induire une allergie, aussi bien de type IV que de type I, chez un même patient [24]. D'après une étude allemande, les allergies de contact à l'iode et à la PVP iodée sont largement surestimées et doivent idéalement être testées avec de l'iode à 0,5 % dans la vaseline et de la PVP iodée à 2 % dans l'eau. En cas de patch-test positif, il est préférable d'effectuer aussi un ROAT supplémentaire avec les produits tels quels [25]. Finalement, les persulfates ont été identifiés comme allergènes principaux dans des désinfectants pour piscines [26].

BIBLIOGRAPHIE

1. De Fré C, Dendooven E, Aerts O. Oleoyl tyrosine: an emerging allergen in tan-enhancing sunscreens and cosmetics. *Contact Dermatitis*, 2022;87:110-112.
2. Navarro-Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. Allergic contact dermatitis caused by caprylic/capric triglyceride from an anti-aging cosmetic cream. *Contact Dermatitis*, 2020;83:508-510.
3. Suzuki K, Futamura K, Nishimura A *et al.* Seven cases of allergic contact dermatitis caused by cosmetics containing 3-O-ethyl-L-ascorbic acid. *Contact Dermatitis*, 2022;86:421-423.
4. Foubert K, Dendooven E, Theunis M *et al.* The presence of benzophenone in sunscreens and cosmetics containing the organic UV filter octocrylene: A laboratory study. *Contact Dermatitis*, 202185:69-77.
5. Uter W, Wilkinson Sm, Aerts O *et al.* European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCAA and the EBSB working groups of the ESCD, and the GEIDACC. *Contact Dermatitis*, 2022;86:379-389.
6. Dendooven E, Kerre S, Foubert K *et al.* Allergic contact dermatitis from potassium sorbate and sorbic acid in topical pharmaceuticals and medical devices. *Contact Dermatitis*, 2021.
7. Seiller H, Kurihara F, Chasset F *et al.* Tert-butylhydroquinone is a marker for sensitivity to Nigella sativa oil allergy: Five new cases. *Contact Dermatitis*, 2021;84:447-449.
8. Sergoynne L, Mertens M, Dendooven E *et al.* Allergic contact dermatitis, mimicking atopic dermatitis, associated with the use of essential oils in "home-made" cosmetics and aromatherapy diffusers. *Contact Dermatitis*, 2020;83:311-313.
9. Dendooven E, Foubert K, Naessens T *et al.* Allergic contact dermatitis from ("hypoallergenic") adhesives containing D-limonene. *Contact Dermatitis*, 2022;86:113-119.
10. Franceschi J, Darrigade AS, Jegou MH *et al.* First Report of Allergic Contact Dermatitis Caused by Gaultheria Procumbens (Wintergreen) Essential Oil. *Contact Dermatitis*, 2022;87:193-195.
11. Kerre S, Aerts O. Disfiguring angioedema-like airborne dermatitis from methylisothiazolinone in paints: about time to regulate? *Contact Dermatitis*, 2021;85:578-579.
12. Herman A, Aerts O, Jacobs MC *et al.* Evolution of methylisothiazolinone sensitization: a Belgian multicentric study from 2014 to 2019. *Contact Dermatitis*, 2021;85:643-649.
13. Napolitano M, Fabbrocini G, Patruno C. Allergic contact dermatitis to Compositae: a possible cause of dupilumab-associated facial and neck dermatitis in atopic dermatitis patients? *Contact Dermatitis*, 2021;85:473-474.
14. Dendooven E, Dirinck E, Foubert K *et al.* "Re-testing" suggests that cosensitizations to isobornyl acrylate and sesquiterpene lactones may be due to cross-reactivity. *Contact Dermatitis*, 2022;86:57-59.
15. Sowa-Osako J, Fukai K, Tsuruta D. Anaphylactoid reaction during patch testing for hair dye : a risk of skin testing. *Contact Dermatitis*, 2021;84:123-124.
16. Raison-Peyron N, Sasseville D. Acetophenone Azine. *Dermatitis*, 2021;32:5-9.
17. Hansen A, Buse As, Wilke A *et al.* Sensitization to 1,3-diphenylguanidine: An underestimated problem in physicians and nurses using surgical gloves? *Contact Dermatitis*, 2021;84: 207-208.
18. Kullberg SA, Hylwa SA. The versatile UV absorber drometrizole: Expanding from the realm of cosmetics to feminine sanitary products. *Contact Dermatitis*, 2020;83:518-519.
19. Kluger N. Nickel and tattoos: Where are we? *Contact Dermatitis*, 2021.
20. Bruze M, Netterlid E, Siemund I. Aluminum-Allergen of the Year 2022. *Dermatitis*, 2022;33:10-15.
21. Rodrigues Neves Ct, Spiekstra Sw, De Graaf NPJ *et al.* Titanium salts tested in reconstructed human skin with integrated MUTZ-3-derived Langerhans cells show an irritant rather than a sensitizing potential. *Contact Dermatitis*, 2020;83:337-346.
22. Franken SM, Rustemeyer T. Bullous pemphigoid caused by contact allergy to bone cement: A case report. *Contact Dermatitis*, 2021;84:457-458.
23. Beaumont C, Darrigade As, Barbaud A *et al.* Multiple cases of sensitization to an antiseptic containing chlorhexidine digluconate/benzalkonium chloride/benzyl alcohol with different profiles of sensitization in adults and children. *Contact Dermatitis*, 2022;87:62-70.
24. Le Seac'h A, Castagna J, Chantran Y *et al.* Occurrence of immediate and delayed hypersensitivity to hexamidine. *Contact Dermatitis*, 2021;85:580-582.
25. Forkel S, Beutner C, Amschler K *et al.* Improving povidone-iodine and iodine preparations for patch testing. *Contact Dermatitis*, 2021;84:332-337.
26. Dean Or, Somers KE. Persulfate-containing consumer products in the US market. *Contact Dermatitis*, 2022;86:295-299.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : chercheur/conférencier pour Leo Pharma et L'Oréal/La Roche Posay.

Le dossier – Eczémas de contact

EN PRATIQUE, **ON RETIENDRA**

Eczémas de contact aux gants

- Devant tout eczéma des mains et des poignets, il faut savoir évoquer une allergie de contact aux gants.
- Les principaux allergènes des gants en caoutchouc sont les accélérateurs de vulcanisation (thiurames-dithiocarbamates principalement). Ils sont contenus dans tous les gants en caoutchouc qu'ils soient en caoutchouc naturel de latex ou en caoutchouc synthétique. Les alternatives chez les patients allergiques sont les gants en plastique ou les gants en caoutchouc "*accelerator-free*".
- Les protéines du latex ne sont présentes que dans les gants en caoutchouc naturel de latex. Elles sont responsables de l'allergie immédiate. La gravité est liée au risque anaphylaxique. Elle est devenue rare en Europe.
- L'allergie aux gants en plastique n'est pas rare. L'identification de l'allergène est souvent difficile.
- Le chrome est le principal allergène des gants en cuir.

Eczémas de contact chez l'enfant

- L'eczéma de contact chez l'enfant est sous-estimé.
- Pas de limite d'âge pour tester les enfants.
- Tester les localisations suivantes : paumes, plantes, aéroportée, asymétrique ou inhabituelle.
- Toute DA résistante à un traitement topique bien conduit doit amener la réalisation de tests cutanés, et surtout si un traitement systémique est envisagé.
- Ne pas oublier de tester les produits personnels de l'enfant.

Dermatites de contact des pieds

- Tout eczéma du pied doit, jusqu'à preuve contraire, faire suspecter une dermatite de contact allergique. Le dos du pied est le plus souvent atteint.
- Les espaces interdigitaux sont classiquement épargnés. Des éruptions à distance peuvent s'observer ("ide réaction").
- Une mise au point par des tests épicutanés doit systématiquement être proposée pour s'assurer du diagnostic et pouvoir, le cas échéant, déterminer le ou les allergène(s) à éviter.
- Les tests épicutanés à envisager sont ceux de la batterie standard élargie (dans certains cas, ils doivent être associés à d'autres tests en fonction du contexte).
- En cas de dermatite de contact, il convient de traiter l'éventuelle hyperhidrose associée.

Le dossier – Eczémas de contact

Eczémas de contact : quoi de neuf ?

- Des dérivés d'acides aminés, tels que la capryloyl glycine et l'oléoyl tyrosine, sont des nouveaux allergènes de contact dans les (dermo) cosmétiques, tandis que le fluorure et chlorure d'étain sont des allergènes remarquables dans les dentifrices (chéilites).
- Des fragrances, y compris des terpènes, sont des allergènes pertinents dans les produits pharmaceutiques, jouets pour enfants, serviettes hygiéniques, couches, et pansements adhésifs (D-limonène).
- Bien que le nombre de patients allergiques à la méthylisothiazolinone a nettement diminué, on observe maintenant une hausse remarquable du nombre de patients présentant des allergies de contact à la benzisothiazolinone (détergents).
- La diphénylguanidine est devenu un allergène de contact important dans des gants (chirurgicaux), tandis que l'acétophénone azine est un nouvel allergène identifié dans des protège-tibias, des "flip flops" et des chaussures.
- Outre les alcools, les biguanides, les ammoniums quaternaires et les persulfates sont devenus les allergènes principaux dans les antiseptiques et les désinfectants.

Retenez dès aujourd'hui les dates des

19es JRD

Jeudi 12 septembre 2024

et

vendredi 13 septembre 2024

CNIT Forest – Paris-La Défense

Revues générales

Toxicités cutanées et systémiques des immunothérapies

RÉSUMÉ : L'immunothérapie a révolutionné la prise en charge thérapeutique en cancérologie avec des taux de réponse thérapeutique inégalés et parfois extrêmement durables dans le mélanome métastatique et de nombreux cancers. Les molécules utilisées à ce jour en dermatologie sont les anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab), les anti-CTLA-4 (ipilimumab) et les anti-PDL-1 (avelumab). Celles-ci entraînent des effets secondaires immunomédiés chez plus de 60 % des patients traités ; la peau étant l'organe le plus concerné. Le dermatologue est au cœur de la prise en charge de ces complications en tant que prescripteur des immunothérapies dans les tumeurs cutanées, mais aussi en tant que spécialiste d'un organe particulièrement affecté par ces traitements.

C. LHEURE
Service de Dermatologie, Hôpital Cochin, PARIS.

Les indications des inhibiteurs de check-point immunitaire (ICI) sont de plus en plus vastes. Antérieurement utilisés en situation métastatique dans le mélanome, les anti-PD-1 sont prescrits depuis 2018, en situation adjuvante pour les stades III et depuis peu pour les stades IIB et IIC [1, 2]. La combinaison anti-PD-1 et anti CTLA-4 reste le traitement permettant les réponses thérapeutiques les plus prolongées dans le mélanome métastatique [3, 4]. Une nouvelle association : anti-PD-1 et anti-LAG-3 (relatlimab) est désormais disponible pour les mélanomes métastatiques (remboursement en attente en France) [5]. Enfin, les anti-PD-1/anti-PDL-1 sont prescrits dans les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes de Merkel inopérables ou métastatiques.

Cependant, en modulant l'activité du système immunitaire, les ICI entraînent de nouveaux effets indésirables qualifiés d'IRAEs (*immune-related adverse events*) qui affectent 70 % à 95 % des patients traités, selon les molécules utilisées. Tous les organes peuvent être atteints avec un tropisme imprévisible mais ce sont les toxicités cutanée, digestive, endocrinienne et hépatique qui sont les plus fréquentes [6]. Ces manifestations auto-immunes et inflammatoires peuvent parfois mettre en jeu le pronostic vital. Ainsi, une prise en charge multidisciplinaire avec des spécialistes d'organes connaissant bien les toxicités immunomédiées est recommandée. Des consensus d'experts ont été publiés et récemment mis à jour, afin d'harmoniser le traitement de ces toxicités bien différentes de celles induites par les chimiothérapies classiques [7, 8].

Physiopathologie des effets immunomédiés

Les protéines CTLA-4 (cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), PD-1 (*Programmed Celle deat-1*) et LAG-3 (Lymphocyte Activation gene-3) sont des récepteurs co-inhibiteurs exprimés par les lymphocytes T activés. Les ICI sont des anticorps monoclonaux qui bloquent ces co-signaux inhibiteurs afin de réactiver l'immunité anti-tumorale. Certains mécanismes sont soupçonnés d'être impliqués dans la survenue

Revues générales

d'IRAE [6, 9] : l'augmentation d'anticorps présents avant l'initiation des ICI, l'élévation de cytokines pro-inflammatoires (interleukine-17 dans les colites induites par l'ipilimumab), une activité T cytotoxique croisée contre des antigènes présents à la fois à la surface des cellules tumorales mais également des tissus sains (rapportés dans le vitiligo et les myocardites immunomédiés) [9]. La physiopathologie précise n'est jusqu'à présent pas connue et l'identification de biomarqueur prédictif, utilisable en pratique courante reste à découvrir.

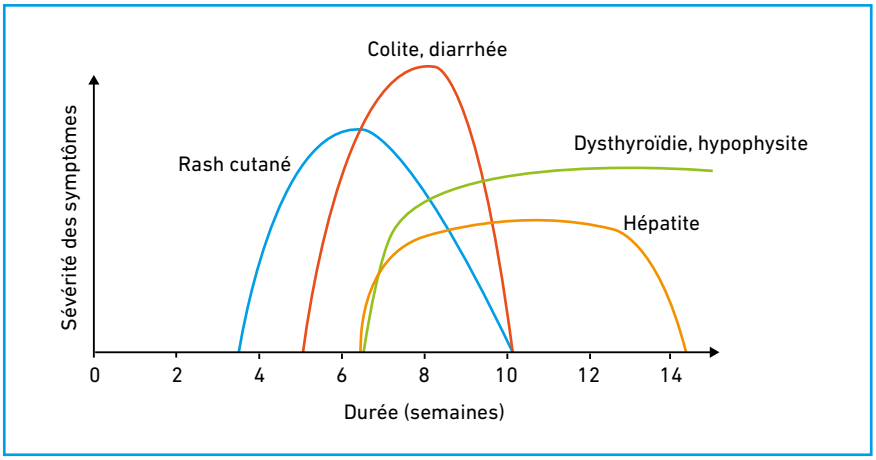


Fig. 1 : Date de survenue (en semaines) des effets secondaires après la première perfusion d'immunothérapie en fonction de l'organe atteint.

Les différents types de toxicité immunomédiée

Les IRAEs surviennent classiquement dans les 3 semaines à 6 mois après le début des ICI avec une médiane de survenue à 40 jours. Leur délai de survenue n'est pas le même selon l'organe atteint (***fig. 1***), et selon la molécule utilisée, les atteintes varient (***tableau I***). Ces effets secondaires affectent plus de 60 % des patients traités par anti-PD-1/anti-PDL-1 ou anti-CTLA-4, et jusqu'à 95 % de ceux traités par la combinaison anti-PD-1 et anti-CTLA-4. Les IRAEs de grade 3-4 concernent, quant à eux, 25 % des patients traités par anti-CTLA-4, 15 % pour les anti-PD-1/PDL-1 et 55 % pour la bithérapie. La prise en charge se fera selon le grade de sévérité des toxicités défini par la classification CTCAE v5.0. (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Seront détaillées ici les principales toxicités survenant sous anti-CTLA-4 et anti-PD-1/PDL-1. Le recul concernant les anti-LAG3 est encore récent, leur toxicité sera peu évoquée dans cet article.

1. Toxicité cutanée

Elle est la plus fréquente (> 30 % des patients) et précoce (dès 3 semaines de traitement) des toxicités, quels que soient l'immunothérapie utilisée et le type de tumeur traitée. Dans la grande majorité des cas, la toxicité cutanée est de faible grade et l'immunothérapie pourra être poursuivie avec un traitement par dermocorticoïdes [10, 11]. D'exceptionnels cas de toxidermie sévères (syndromes de Stevens-Johnson ou Lyell, DRESS, pustu-

Organe atteint (Type de toxicité)	Incidence en monothérapie par anti-PD-1/PDL-1	Incidence en monothérapie par anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti-PD-1 et anti-CTLA-4	Incidence en bithérapie par anti-PD-1 et anti-LAG-3 [5]
Peau (EMP, réactions lichénoïdes, vitiligo, psoriasis)	37-42 %	43-59 %	58-71 %	48 %
Glandes endocrines (dysthyroïdie, hypophysite, diabète de type 1)	– Hypophysite < 1 % – Dysthyroïdie : 6-18 %	– Hypophysite : 1-17 % – Dysthyroïdie : 6 %	– Hypophysite : 8 % – Dysthyroïdie : 22 %	– Hypophysite : 2,5 % – Dysthyroïdie : 24 %
Tube digestif (diarrhée, colite)	10 %	33 %	30 %	14 %
Foie (hépatite)	5 à 10 %	< 4 %	10 à 20 %	6 %
Poumon (pneumopathie interstitielle)	2 %	Rares	6,6 %	4 %
Cœur (myocardite)	0,09 %	Rares	0,027 %	Non décrit
Articulations (arthralgies, arthrites)	5 %	5-10 %	5-10 %	14 %
Rein (néphrite interstitielle)	1 %	1 %	1-6 %	2 %

Tableau I : Incidence des principales toxicités immunomédiées survenant sous inhibiteurs de check-point (issue des études pivots et d'après [19]).

lose exanthématique aiguë généralisée) ont été décrits. La survenue de certains IRAEs cutanés sous anti-PD-1 semble associée à une meilleure réponse thérapeutique. Des recommandations récentes viennent d'être publiées sur la prise en charge des IRAEs dermatologiques [12]. Les toxicités cutanées les plus fréquentes sont détaillées ci-dessous.

>>> L'exanthème maculo-papuleux est la manifestation la plus fréquente : 15 % sous anti-PD-1/PDL-1, 25 % sous anti-CTLA-4 et jusqu'à 55 % avec la combinaison ipilimumab et nivulomab. Les grades 3-4 (> 30 % de la surface corporelle) restent rares : moins de 3 % en monothérapie et 5 % en bithérapie [10]. La présentation est peu spécifique, caractérisée par un exanthème morbilliforme prédominant sur le tronc, puis les membres (***fig. 2***). Un prurit est souvent associé et le visage est classiquement épargné. La biopsie cutanée retrouve des remaniements spongiotiques et eczématiformes, un infiltrat lymphocytaire T et des polynucléaires éosinophiles. Ce rash peut être isolé ou la présentation inaugurale d'une dermatose plus caractéristique : toxidermie grave, dermatose bulleuse, réactions lichénoïdes ; raison pour laquelle une évaluation dermatologique et une biopsie sont nécessaires en cas de présentation atypique, sévère ou persistante.

Fig. 2 : Exanthème maculopauleux grade 3 après un traitement par nivolumab.

L'immunothérapie pourra être poursuivie dans la plupart des cas. Un traitement, à débuter le plus précocement possible, associera des émollients, antihistaminiques et dermocorticoïdes de puissance forte à très forte (bétaméthasone, propionate de clobétasol). La corticothérapie générale réservée aux formes sévères (grade ≥ 3) est rarement nécessaire.

>>> Le prurit est très fréquent sous immunothérapie : son incidence tous grades confondus est estimée à 13-20 % sous anti-PD-1, 30 % sous ipilimumab et 40 % avec la bithérapie. Il se développe habituellement en même temps qu'un rash, mais peut le précéder ou être isolé. Une xérose associée est à rechercher car elle peut entretenir les démangeaisons.

>>> Éruptions lichénoïdes : certains exanthèmes maculo-papuleux sont d'authentiques réactions lichénoïdes avec sur la biopsie cutanée une dermite d'interface (vacuolisation de la couche basale, apoptose kératinocytaire suprabasale, infiltrat lymphocytaire T CD4+/CD8+). Leur incidence est probablement sous-estimée. Elles surviennent souvent 6 à 12 semaines, voire des mois après le début des anti-PD-1/PDL-1 [10]. L'aspect clinique est variable allant de l'authentique lichen plan avec papules violines et stries de Wickham à des formes plus frustres (***fig. 3A***). Un atteinte muqueuse (génitale et buccale) et unguéale doit être recherchée. Le prurit peut être extrêmement invalidant. Des lichens plans pemphigoïdes (***fig. 3B***) et scléro-atrophiques ont aussi été rapportés.

Fig. 3 : Éruptions lichénoïdes. **A :** Lichen plan avec papules violines quadrangulaires du cou et de la face interne du poignet chez un patient traité par atézolizumab (anti-PDL-1) pour un carcinome urothélial de vessie ; **B :** Lichen plan pemphigoïde chez une patiente traitée par nivolumab pour un mélanome choroïdien (association de lésions de lichen plan, d'érosions post-bulleuses et de bulles).

Revues générales

La prise en charge consistera en l'application de dermocorticoïdes, d'émollients avec un maintien de l'immunothérapie le plus souvent, même si parfois le retentissement fonctionnel est majeur. Plus rarement, un traitement par actitrétine ou corticothérapie générale sera débuté.

>>> **Le psoriasis :** il s'agit le plus souvent de la réactivation d'un psoriasis connu mais des formes *de novo* sous ICI ont aussi été rapportées [13]. L'association à un rhumatisme psoriasique est possible mais rare. La présentation clinique la plus rapportée est celle de plaques érythémato-squameuses touchant les zones bastion du psoriasis. Des atteintes palmoplantaires et du cuir chevelu ainsi que des formes inversées, pustuleuses ou en gouttes sont également possibles (***fig. 4***). La biopsie cutanée n'est pas nécessaire quand la présentation clinique est typique.

La prise en charge sera dictée par le PASI, le DLQI, la surface corporelle atteinte. Un traitement par dermocorticoïdes ou dérivés de la vitamine D sera généralement suffisant. Si une escalade thérapeutique est nécessaire, elle doit être la moins immunosuppressive possible (acitrétine, aprémilast).

>>> **Le vitiligo** est rapporté sous anti-PD-1/PDL-1 avec une incidence de 8 %. Il ne survient quasiment que chez les patients traités pour un mélanome et est associé à une meilleure réponse thérapeutique. Les lésions hypopigmentées s'installent progressivement après quelques mois de traitement. Elles sont généralement bilatérales et symétriques, parfois précédées d'une phase inflammatoire. Des formes focales ainsi qu'une dépigmentation autour des métastases cutanées, *neavus* ou zones cicatricielles de curage sont décrites. Une atteinte des cheveux, cils et sourcils est possible (***fig. 5***). Le vitiligo persiste souvent après l'arrêt de l'immunothérapie. Les patients doivent en être informés, surtout en situation adjuvante.

Fig. 5 : Vitiligo et poliose des cheveux, cils et sourcils chez un patient traité par ipilimumab et nivolumab pour un mélanome stade IV.

>>> **Les dermatoses bulleuses auto-immunes :** plus d'une centaine de pemphigoïde bulleuse ont été rapportées, principalement avec les anti-PD-1 [14]. La médiane de survenue est de 4 mois après le début des ICI. Dans la moitié des cas, il existe des prodromes : prurit, lésions cutanées érythémateuses peu spécifiques. La présentation clinique est ensuite celle d'une pemphigoïde classique avec des papules et des plaques érythémateuses surmontées de bulles tendues et d'érosions. Est rapportée une atteinte du chef dans 20 % des cas et des muqueuses dans 17 % des cas, comme dans les pemphigoïdes bulleuses classiques. 80 % des patients ont des anti-BP-180 positifs, mais seuls 20 % présentent des anti-BP-230.

La prise en charge consistera en l'application de dermocorticoïdes très forts (propionate de clobétasol) ou l'administration d'une corticothérapie générale. L'immunothérapie est suspendue dans la moitié des cas et sera reprise au cas par cas. Récemment, une vingtaine de patients traités avec succès par rituximab, omalizumab et dupilumab a été rapportée. Ces traitements doivent être discutés de façon collégiale en raison du possible effet immunosuppresseur anti-tumoral du rituximab.

>>> **Atteinte des muqueuses et des phanères :** la xérostomie n'est pas rare sous anti-PD-1/PDL-1 (4 à 7 % dans les études pivots) et peut altérer la qualité de vie des patients. Les anticorps anti-SSA/SSB sont négatifs, sauf dans les cas exceptionnels de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Des pelades sont rapportées chez 1 % des patients traités par anti-PD-1/PDL-1 et 5 % de ceux sous anti-CTLA-4. Elle peut être localisée ou universelle. Une modification de la texture des cheveux est également possible.

Fig. 4 : Rechute de psoriasis cutané au cours d'un traitement par anti-PDL-1 (atézolizumab) pour carcinome hépato-cellulaire.

Enfin, de rares cas de modifications unguéales ont également été décrits [15].

>>> Rares IRAEs dermatologiques

Les sarcoïdoses avec atteinte pulmonaire (adénopathies médiastino-hilaires, micronodules parenchymateux) sont fréquentes sous ICI. Un certain nombre de cas de granulomatoses cutanées ont également été décrits. Comme dans la sarcoïdose cutanée, les lésions sont préférentiellement situées sur des cicatrices ou des tatouages. Elles peuvent être isolées ou associées à une atteinte systémique qui doit être systématiquement recherchée.

D'exceptionnels cas de dermatomyosite, vascularites, lupus subaigu (***fig. 6***) sont signalés sous ICI. Récemment des morphées, des sclérodermies systémiques cutanées limitées/étendues ainsi que des fasciites à éosinophiles ont été également mentionnées.

2. Toxicité gastro-intestinale

Les diarrhées et colites surviennent plus fréquemment sous anti-CTLA-4 (33 % et 7 % des cas respectivement) et bithérapie (30 % et 6 %) qu'avec les anti-PD-1 seuls (10 % et 2 %) [16]. Les symptômes associent une diarrhée qui peut être glairo-sanglante, des douleurs abdominales, de la fièvre. Les colites sévères compliquées de déshydratation, mégacôlon toxique ou perforation sont décrites dans 1 % des cas. Le bilan comprend une coproculture avec recherche de *Clostridium difficile*, une PCR CMV plasmatique pour éliminer les diagnostics différentiels. Une évaluation endoscopique par rectosigmoïdoscopie, si possible coloscopie et fibroscopie œso-gastro-duodénale avec biopsies digestives, s'impose pour les colites grade ≥ 2 (> 4 selles/j). Elle permettra de confirmer le diagnostic et d'avoir une évaluation de l'étendue des lésions. Le traitement consistera pour les colites grade 2 en une corticothérapie à action intestinale (budésonide) ou systémique à faible posologie (0,5 mg/kg/j), et pour les colites grade ≥ 3 (à partir de 7 selles/jour) en une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j) voire à des bolus de méthylprednisolone [7, 8]. Une suspension de l'immunothérapie est obligatoire en cas de colite grade ≥ 2. La décroissance de la corticothérapie se fera sur 4-6 semaines, dès normalisation du transit. En cas de colites cortico-résistantes, une perfusion d'anti-TNF (infliximab) ou de vedolizumab peut être prescrite. La reprise des anti-CTLA-4 est rarement possible, celle des anti-PD-1 est à discuter avec les gastro-entérologues lors de la normalisation du transit et une fois que la corticothérapie générale est inférieure à 20 mg/jour.

Des gastrites, beaucoup plus rares, ont été rapportées. Elles se manifestent par une dysphagie, des douleurs épigastriques et des nausées. Elles peuvent être isolées ou associées à une colite. La stratégie thérapeutique est la même que pour les colites.

3. Toxicité hépatique

La survenue d'hépatite est bien plus rare (< 5 % sous anti-PD-1, 15 % sous bithéra-

POINTS **FORTS**

- La toxicité cutanée touche 30 % des patients traités par immunothérapie. Les autres toxicités les plus fréquentes sont les colites, les hépatites et les thyroïdites.
- Dans la grande majorité des toxicités cutanées, un traitement par dermocorticoïdes est suffisant sans interruption de l'immunothérapie.
- Pour les toxicités concernant les autres organes, si le grade de sévérité est ≥ 3, selon la classification CTCAE v5.0 ; l'immunothérapie est classiquement suspendue et une corticothérapie orale de 0,5 à 1 mg/kg/j débutée. Une fois la toxicité traitée, la reprise de l'immunothérapie sera à discuter collégialement.

Fig. 6 : Lupus subaigu survenu après pembrolizumab pour un adénocarcinome pulmonaire.

Revues générales

	Symptômes cliniques	Bilan à réaliser
Colite et gastrite	• Diarrhée • Nausées si estomac ou intestin grêle atteint	• Eliminer une cause infectieuse autre : Coprocultures avec recherche de Clostridium difficile, PCR CMV sanguine • Rectosigmoïdoscopie ± endoscopie haute
Hépatite	• Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine) • Très rarement : ictère, coagulopathie	Eliminer les autres causes d'hépatite : médicaments, alcool, sérologies virales, échographie hépatique (recherche de progression tumorale, lithiase vésiculaire, thrombose portale)
Thyroïdite : hypo ou hyperthyroïdie	• Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine) • En cas d'hyperthyroïdie : anxiété, tachycardie, fibrillation auriculaire possible	• TSH, T3L, T4L • Anticorps anti-TPO, anti-thyroglobuline, TRAK • Scintigraphie thyroïdienne en cas d'hyperthyroïdie non systématique
Hypophysite	• Signes d'insuffisance corticotrope : asthénie, nausées • Insuffisance corticotrope aiguë plus rare : somnolence, troubles digestifs, hypotension • Signes compressifs rares : céphalées, troubles visuels	• Dosages hormonaux : cortisol, ACTH, TSH, T4L, T3L, GH, IGF1, stéroïdes sexuels • IRM hypophysaire si signes compressifs
Pneumopathie	Dyspnée, toux	• Scanner thoracique, EFR • Éliminer les autres étiologies notamment infectieuses : endoscopie bronchique avec LBA
Toxicité rhumatismale (PPR, polyarthrites séronégatives)	Arthralgies inflammatoires des ceintures ou périphériques	• Bilan auto-immun : anticorps anti-nucléaires, anti-DNA, anti-ENA, anti-CCP, facteur rhumatoïde, ANCA, anticorps des myosites • Radio des articulations
Toxicité rénale	Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine)	• Échographie rénale pour éliminer une autre cause • Ionogramme urinaire et sanguin • Ponction-biopsie rénale en cas de dégradation rapide de la fonction rénale
Méningite ou encéphalite	Céphalées, confusion, photophobie	• IRM cérébrale pour éliminer une progression tumorale • Ponction lombaire : confirme le diagnostic et élimine les autres étiologies notamment infectieuses
Toxicité neurologique périphérique (polyradiculonévrite, polyneuropathie)	Douleur, déficit sensitivo-moteur	• EMG • IRM rachidienne pour éliminer une autre cause • Ponction lombaire
Myocardite	• Peut être asymptomatique • Dyspnée, défaillance cardiaque • Douleur thoracique • Palpitations, syncopes, troubles du rythme	• ECG • Troponine I, CPK • Échographie cardiaque • IRM cardiaque • Biopsie myocardique si incertitude diagnostique
Cytopénies auto-immunes	• Souvent asymptomatique (découverte sur les bilans biologiques de routine) • Syndrome anémique, saignements, infections	• Éliminer une cause carentielle : fer, vitamines B12 et B9 • Frottis sanguin, bilan hémolytique (haptoglobine, LDH, réticulocytes), bilan de syndrome d'activation macrophagique (ferritine, triglycérides) • Myélogramme

Tableau II : Principales toxicités immunomédiées hors atteinte cutanée : présentation et investigations (d'après [4]). (EFR : Explorations fonctionnelles respiratoires, LBA : lavage bronchio-alvéolaire, PPR : pseudo-polyartrhite rhizomélique, EMG : électromyogramme).

pie) et plus tardive (6-12 semaines après le début des ICI). Il n'y a généralement aucun symptôme et le diagnostic se fait sur le bilan biologique. On considère une hépatite sévère (grade ≥ 3) dès que les ASAT/ALAT sont supérieures à 5 fois la normale et/ou que la bilirubine s'élève à plus de 3 fois la normale. Le bilan doit éliminer une autre étiologie d'hépatite : sérologies virales, échographie abdominale pour rechercher une progression métastatique, une thrombose ou une lithiase. Il faut interroger les patients sur leurs prises médicamenteuses et d'alcool. Les anticorps anti-tissu sont souvent négatifs. Une biopsie hépatique se discute en cas d'hépatite persistante ou de doute sur la cause de l'hépatite.

L'immunothérapie sera arrêtée en cas d'hépatite sévère et sa reprise se discute collégialement, mais est souvent possible pour les anti-PD-1, une fois le bilan hépatique normalisé. Le recours systématique à la corticothérapie générale est de plus en plus discuté et réservé aux hépatites compliquées d'insuffisance hépatocellulaire [17].

4. Toxicités endocriniennes

Elles sont généralement définitives mais leur survenue ne nécessite pas l'arrêt de l'immunothérapie, quel que soit le type de toxicité.

Les thyroïdites sont décrites chez 15-20 % des patients. Elles sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite lors des bilans systématiques réalisés sous ICI. Les thyroïdites débutent par une phase initiale de thyrotoxicose qui peut nécessiter des bêtabloquants en cas de symptômes, puis évoluent vers une hypothyroïdie pour laquelle une hormonothérapie substitutive sera prescrite.

Les hypophysites sont principalement secondaires à l'ipilimumab (10 % *vs* moins de 1 % avec les anti-PD1/PDL-1). La clinique peut être très variable d'une simple asthénie, troubles digestifs, nausées à un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire global avec céphalées et insuffisance corticotrope aiguë. Il faut être attentif à ces symptômes surtout en présence d'une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie. Le diagnostic sera confirmé par les dosages hormonaux (cortisol, ACTH, TSH, T3L, T4L, GH, IGF1, stéroïdes sexuels) et l'IRM hypophysaire. Celle-ci peut être normale ce qui n'élime pas le diagnostic. En cas de symptômes évoquant une insuffisance corticotrope aiguë : 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone devront être injectés en urgence. Le traitement sera ensuite une substitution hormonale à adapter en fonction des axes atteints. Une éducation thérapeutique est nécessaire sur les facteurs de risque de décompensation de l'insuffisance corticotrope (fièvre, chaleur, stress) ainsi que la conduite à tenir en cas de décompensation (remise d'une carte et d'une ordonnance avec une prescription anticipée d'hémisuccinate d'hydrocortisone).

L'incidence de survenue du diabète de type 1 est estimée à 1 % sous immunothérapie, avec d'authentiques syndromes polyuro-polydipsiques. Beaucoup plus fréquemment survient une aggravation d'une insulino-résistance ou le déséquilibre d'un diabète de type 2 préexistant [7].

5. Toxicité pulmonaire

Les pneumopathies immunomédiées décrites sont de plusieurs types : interstitielles, organisées ou d'hypersensibilité. Elles surviennent principalement sous anti-PD-1 ou combi-thérapie [7, 8, 18]. Cliniquement, il existe une toux, une asthénie, une dyspnée et des crépitants des bases. Le scanner mettra en évidence des opacités alvéolaires bilatérales et des images en verre dépoli. Le bilan comprend systématiquement : une fibroscopie bronchique avec lavage bronchio-alvéolaire et prélèvements infectieux pour éliminer une cause infectieuse ; ainsi que des explorations fonctionnelles respiratoires afin d'évaluer le retentissement fonctionnel.

L'immunothérapie devra être suspendue pour les atteintes modérées à sévères mais pourra être reprise dans la plupart du temps hormis atteinte très sévère. Une corticothérapie de 0,5 à 1 mg/kg/j sera également prescrite.

6. Toxicité musculosquelettique

Celle-ci est rapportée avec une incidence de 5-10 % et concerne principalement des pseudo-arthrites rhizoméliques et des polyarthrites séronégatives. Elle peut s'intégrer plus rarement dans le cadre d'une pathologie auto-immune ou inflammatoire : myosites, vascularites, connectivites… La prise en charge est identique à celle proposée en cas de pathologie auto-immune classique. La suspension de l'immunothérapie est parfois nécessaire, mais sa réintroduction est souvent possible (en l'absence de pathologie inflammatoire sévère associée). Des syndromes du canal carpien très symptomatiques sont également décrits.

7. IRAEs systémiques rares

La survenue de toxicités neurologiques (méningo-encéphalite, polyradiculonévrite, myasthénie), de myocardite, néphrite interstitielle, cytopénies auto-immunes et d'une toxicité oculaire (uvéite, épisclérite, sclérite) sont rares sous ICI avec une incidence < 1 % mais elles doivent être connues et dépistées par l'examen clinique et un bilan biologique avant chaque perfusion (***tableau II***).

BIBLIOGRAPHIE

1. Long Gv, Luke Jj, Khattak MA *et al.* Pembrolizumab *versus* placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2022;23:1378-1388.
2. Eggermont Amm, Blank Cu, Mandala M *et al.* Adjuvant Pembrolizumab *versus* Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*, 2018;378:1789-1801.

Revues générales

3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R *et al.* Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone *versus* ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*, 2022;40:127-137.
4. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet Lond Engl*, 2021;398:1002-1014.
5. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ *et al.* Relatlimab and nivolumab *versus* nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med*, 2022;386:24-34.
6. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*, 2018;378:158-168.
7. Haanen J, Obeid M, Spain L *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022;33:1217-1238.
8. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD *et al.* Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*, 2021; 39:4073-4126.
9. Comont T, Belliere J, Sibaud V *et al.* Toxicités immunologiques induites par les inhibiteurs de checkpoint en 2019 : mise au point. *Rev Médecine Interne*, 2020;41:37-45.
10. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:1255-1268.
11. Sibaud V, Boulinguez S, Pages C *et al.* [Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors]. *Ann Dermatol Venereol*, 2018;145:313-330.
12. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D *et al.* European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;36:332-350.
13. Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D *et al.* Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:1310-1320.
14. Asdourian MS, Shah N, Jacoby TV *et al.* Association of bullous pemphigoid with immune checkpoint inhibitor therapy in patients with cancer: a systematic review. *JAMA Dermatol*, 2022;158:933-941.
15. Lacouture M, Sibaud V. Toxic side effects of targeted therapies and immunotherapies affecting the skin, oral mucosa, hair, and nails. *Am J Clin Dermatol*, 2018;19:31-39.
16. Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM *et al.* Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis: incidence and management. a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2022;109:102440.
17. Gauci ML, Baroudjian B, Bederede U *et al.* Severe immune-related hepatitis induced by immune checkpoint inhibitors: clinical features and management proposal. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021;45:101491.
18. Naidoo J, Wang X, Woo KM *et al.* Pneumonitis in patients treated with anti–programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*, 2017;35:709-717.
19. Delaunay M, Caron P, Sibaud V *et al.* Toxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaires. *Rev Mal Respir*, 2018;35:1028-1038.

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

Revues générales

Pathologie vulvaire pédiatrique : du normal au pathologique

RÉSUMÉ : Les vulvo-vaginites sont le plus souvent non spécifiques. Il n'y a pas (ou exceptionnellement) de candidose chez la petite fille. Le lichen scléreux nécessite un traitement fort, prolongé et une surveillance à vie. Les condylomes du nourrisson et du jeune enfant ne sont le plus souvent pas des IST. Penser à l'ulcération aiguë non vénérienne de Lipschutz chez la jeune fille. Garder en mémoire les causes plus rares et la possibilité d'un abus sexuel.

C. DE BELILOVSKY
Consultation de Dermatologie-pathologie vulvaire, Institut Alfred Fournier, PARIS.

La vulve normale chez l'enfant

La vulve de la petite fille est très différente de celle de l'adulte. Le capuchon clitoridien est moins proéminent, les grandes lèvres sont moins développées, les petites sont peu ou pas développées, la distance entre l'orifice vaginal et anal est plus courte que celle de l'adulte et la fourchette postérieure très fragile. Le vestibule apparaît souvent rouge et l'hymen est visible sous la forme d'un anneau plus ou moins large. La muqueuse vulvaire est dans son ensemble plus fine et fragile que celle de l'adulte, résultant d'un manque d'estrogènes.

Ce manque est également responsable d'une flore vaginale différente : chez l'adulte ce sont les lactobacilles qui prédominent, avec la présence de germes anaérobies et parfois de *Candida albicans*, et le pH est acide alors que chez l'enfant ce sont schématiquement les bactéries gram positif et négatif qui prédominent avec moins de sécrétions et un pH alcalin.

L'examen vulvaire en pédiatrie

Effectué en position de la grenouille, le maître-mot est de rassurer les parents et l'enfant, de ne pas "écarter" les lèvres latéralement pour ne pas créer de tension sur la fourchette ce qui risque de provoquer une forte douleur voire une fissure. La pression, voire la légère extension des grandes lèvres, ouvre naturellement le vestibule.

Les principales pathologies vulvaires à l'âge prépubère

Une revue publiée en 2000 et concernant 130 petites filles prépubères a comptabilisé :
– 33 % de dermites de contact allergiques, irritantes ;
– 18 % de lichen scléreux ;
– 21 % de psoriasis ;
– 12 % de lésions type hémangiome ou nævi ;
– 10 % de vulvites streptococciques.

Les autres étiologies étaient : folliculite staphyloccique, fusion des petites lèvres, condylomes, *molluscum contagiosum*, gale, dermatophyte, vitiligo [1]. D'autres revues détaillent les pathologies les plus fréquentes [2-4]

Les dermites du siège du nourrisson

Classiquement, l'érythème fessier est une dermite irritative liée au contact

Revues générales

prolongé avec les urines, les selles, à la macération et aux couches. En cas de non-réponse à des mesures thérapeutiques simples, des dermatoses telles que le psoriasis et l'eczéma de contact sont possibles [5].

>>> **Le psoriasis** des langes peut réaliser une rougeur diffuse, homogène, très bien limitée sur les zones convexes, avec une atteinte caractéristique du pli interfessier centrée par une fissure. Les squames blanches sont ici absentes. Il existe une forme des plis appelée "psoriasis inversé" qu'il est souvent difficile de différencier d'un intertrigo candidosique.

Le psoriasis génital peut apparaître spontanément à tout âge (***fig. 1***). Le traitement repose sur des crèmes protectrices, avec un recours le plus court possible à des corticoïdes légers si besoin. La recherche d'un psoriasis du cuir chevelu, des oreilles, des coudes et des genoux aide au diagnostic.

>>> **Un eczéma de contact** est également à envisager en cas d'érythème fessier résistant aux traitements simples. Ce peut être une allergie à l'un des constituants des couches, et en particulier aux élastiques, réalisant une image de dermite en "Lucky Luke". Les lavants et topiques peuvent également être en cause.

Fig. 1 : Psoriasis.

En présence d'autres lésions cutanées, des diagnostics plus rares tels que l'acrodermatite entéropathique (atteinte péribuccale), l'histiocytose langerhansienne (papules érosives dans d'autres plis et sur le cuir chevelu)… doivent être évoqués. Chez les enfants atopiques, la localisation sous les couches est rare en raison du caractère humide de la zone.

Les vulvo-vaginites de la petite fille

C'est le plus fréquent des problèmes gynécologiques chez l'enfant, responsable de 75 % des causes de prurit vulvaire [6, 7]. Ces vulvo-vaginites apparaissent entre 2 et 9 ans (maximum 3-5 ans) lorsqu'à l'école maternelle, les enfants font l'apprentissage de la propreté. Ces vulvites sont liées à un contact des urines avec la peau, aux germes fécaux qui colonisent vulve et vagin, à l'abus de substances chimiques (savon, bain moussant, shampoing), aux sous-vêtements synthétiques (discuté), aux vêtements serrés, à la mauvaise hygiène des mains. Les symptômes sont le prurit (50 %), les sensations de brûlures (75 %), des douleurs (25 %) et/ou une dysurie (20-30 %), avec ou sans perte vaginale.

Ces vulvo-vaginites de la petite fille peuvent cacher des problèmes dermatologiques (adhésion des petites lèvres, lichen scléreux, eczéma ou psoriasis), mais ce sont surtout les oxyures, la présence d'un corps étranger intravaginal, des infections urinaires et/ou un reflux vésico-urétral qu'il faudra rechercher en cas de résistance à un traitement simple. En effet, les simples conseils d'hygiène sont efficaces dans 75 % des cas avec des lavants à base de cuivre et zinc par exemple. Des crèmes ou lotions apaisantes, protectrices peuvent être recommandées. Un élément majeur du traitement est de rassurer les mamans.

Le lichen scléreux (LS)

15 % des LS sont diagnostiqués avant la puberté (moyenne 7 ans). Il atteint 1/900 des petites filles. Le symptôme d'appel classique est le prurit présent dans 78 % des cas. La présence de symptômes gastro-intestinaux est une particularité pédiatrique (89 %) avec une constipation sévère dans 67 % des cas.

Cliniquement c'est la seule dermatose à réaliser des plaques blanc brillant nacré des espaces inter-labiaux principalement mais aussi du capuchon clitoridien, du périnée et de la région périanale (en forme de 8) (***fig. 2A***). La fragilité du derme provoque souvent de petites hémorragies sous-épithéliales (***fig. 2B***) et des fissures dans les plis, signes cliniques qui ne doivent pas faire affirmer un abus sexuel si d'autres signes cliniques de LS sont présents.

Le LS peut débuter à l'adolescence et le diagnostic parfois tardif amène à voir des jeunes filles avec un LS à un stade avancé avec un aspect atrophique (***fig. 3***). La présence de zones sombres correspond à une pigmentation post-inflammatoire sans danger mais à cet âge un avis spécialisé est nécessaire car d'exceptionnels mélanomes ont été décrits. Une biopsie n'est pas indispensable au diagnostic mais utile en cas de doute [8].

Le traitement du LS pédiatrique repose sur les corticoïdes locaux "puissants" à "très puissants" : une application par jour pendant 1 à 2 mois puis deux fois par semaine en continu pendant 6 à 12 mois. Un traitement d'entretien durant plusieurs années est souvent recommandé. Une surveillance régulière est indispensable pour évaluer la qualité d'application des topiques, baisser la force du corticoïde si besoin. En effet, une résistance au traitement correspond le plus souvent à un traitement mal appliqué. Les parents posent souvent la question de la dangerosité des corticoïdes locaux. Une seule publication a fait état d'un syndrome cushingoïde après

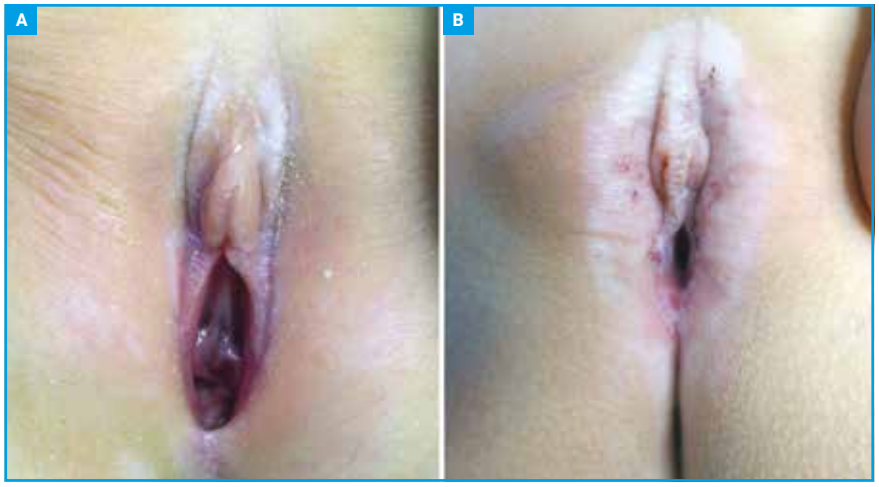


Fig. 2A : lichen scléreux de l'enfant : minime ; **2B :** lichen scléreux de l'enfant : diffus avec hémorragies sous-épithéliales.

Fig. 3 : Lichen scléreux de l'adolescente avec atrophie des petites lévres.

Fig. 4 : Vitiligo.

8 semaines d'applications de propionate de clobétasol chez une petite fille de 6 ans ayant reçu 60 g de stéroïdes en tout sur son LS [9]. Il est à noter que cette posologie dépasse largement la règle de la demi-unité phalangette couvrant une surface vulvaire entière et correspondant globalement à 10 g par mois avec une application par jour. D'autres cas ont été décrits après applications prolongées de corticoïdes sur des érythèmes fessiers et sous les couches. Le tacrolimus à 0,03 % représente un traitement de deuxième intention dont plusieurs courtes séries ont montré l'efficacité et l'innocuité.

>>> **Le vitiligo** représente le principal diagnostic différentiel du LS. La dépigmentation n'y altère pas la qualité de la peau et est globalement asymptomatique (***fig. 4***). Un repigmentation partielle ou totale peut être obtenue avec des applications prolongées de corticoïdes locaux mais surtout de tacrolimus qui évite les risques d'amincissement cutané et de vergetures.

>>> **La coalescence de petites lèvres** peut également être confondue avec un LS. Elle survient chez 0,6 à 3 % des petites filles, entre 3 mois et 3 ans. Elle peut être asymptomatique ou provoquer irritation, douleur, infection urinaire. On observe 80 % de résolution spontanée en un an. Ainsi, le traitement n'est pas indispensable mais peut comporter des estrogènes topiques (50 % de résolution en 3 semaines), des corticoïdes locaux, des crèmes barrières. La chirurgie doit rester exceptionnelle en raison de la fréquence très élevée des récidives.

Les lésions viro-induites

Les **condylomes** soulèvent souvent la question de leur transmission, du risque d'infection sexuellement transmissible et donc d'abus sexuel. Leur transmission est parfois périnatale et plus souvent par hétéro ou auto-inoculation. Ils sont liés à HPV 6, 11 et 2 et le typage viral n'est pas la solution pour savoir s'il existe la possibilité d'un abus sexuel. Un argument en faveur d'un tel abus est l'âge : un abus est soupçonné si les condylomes apparaissent après l'âge de 4 ans et commun après l'âge de 8 ans. Il faut alors chercher des traumatismes, faire une évaluation psychologique et si besoin hospitaliser l'enfant.

Cliniquement, les condylomes siègent le plus souvent en région périanale (65 %) et ano-génitale (25 %) (***fig. 5***). Une résolution spontanée s'observe le plus sou-

Fig. 5 : Condylomes.

Revues générales

POINTS **FORTS**

- Les vulvo-vaginites sont le plus souvent non spécifiques (85 %) : germes d'origine fécale non pathogènes, streptocoque, *haemophilus influenzae*, anaérobies. Un prélèvement myco-bactériologique local est inutile dans la plupart des cas.
  On ne retrouve des germes pathogènes que dans 16 % des cas : *streptococcus pyogenes*.
- Ce ne sont pas des candidoses. En effet, en raison de son microbiote vaginal particulier, l'enfant ne développe pas de candidoses, lesquelles apparaissent à la puberté avec la poussée d'estrogènes.
- Le LS de la petite fille n'a pas tendance à disparaître à la puberté : persistance dans 75-80 % des cas avec risque d'atrophie des reliefs irréversible. Ainsi, une surveillance à vie est recommandée.
- Le LS est une maladie auto-immune avec présence d'anticorps anti-matrice extracellulaire dermique (auto-anticorps anti-ECM-1).
- Il existe des formes génétiques : 12 % des cas. Ainsi, une information et un dépistage à d'autres membres de la famille peuvent permettre un diagnostic plus précoce. Il semble que ces formes familiales aient un risque carcinologique plus élevé que les formes classiques (x 2).

vent dans les 3 ans suivant la naissance. Si un traitement est nécessaire, imiquimod, podophyllotoxine, laser et chirurgie peuvent être utilisés.

Le principal diagnostic différentiel est représenté par les *molluscum contagiosum*. Banale chez l'enfant, cette infection virale est considérée comme une IST chez l'adolescente ayant eu des rapports sexuels. Le traitement repose sur l'azote liquide ou la curette.

Ulcération aiguë non vénérienne de la vulve Lipschutz

Elle atteint de jeunes adolescentes, vierges dans la majorité des cas. Elle s'accompagne de prodromes dans 9 cas sur 10 : gastriques, respiratoires avec fièvre. Le début est brutal avec une douleur extrêmement intense. L'ulcération est très large et profonde, unique ou multiple (***fig. 6***). L'étiologie

Fig. 6 : Ulcération aiguë non vénérienne de Lipschutz.

la plus souvent retrouvée est la primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV), mais d'autres virus sont possibles. Le bilan recommandé est : NFS, sérologies EBV et CMV avec IgM, *mycoplasma pneumoniae*, toxoplasmose, HIV, syphilis et prélèvement local bactérien, viral (herpès), mycologique. Il ne doit pas retarder le traitement dont le but principal est de soulager ces jeunes patientes. Il faut avant tout nommer la maladie, expliquer que ce n'est pas une IST (en particulier pas de l'herpès) et rassurer. Pourront être recommandés des anesthésiques locaux, des corticoïdes locaux, des opioïdes contre la douleur, des antibiotiques en cas de nécrose, voire une hospitalisation. Des récidives sont possibles.

Les nævi mélanocytaires génitaux

Ils représentent 3,5 % des grains de beauté de l'enfant. Ils débutent avant l'âge de 2 ans dans 63,6 % des cas. Ce sont des macules ou des papules du rose au brun. Leur image dermoscopique est globulaire dans 93,3 % des cas. Une revue de 2014 ne recommande ni biopsie ni excision systématique prophylactique, l'évolution ayant été bénigne sur une période de 11 ans [10].

Les causes plus rares

>>> Le "*perineal groove*" du nourrisson, ou rainure périnéale congénitale, qui est une anomalie du raphé médian se présentant sous la forme d'une lésion érythémateuse suintante et fissuraire du périnée, le plus souvent de résolution spontanée mais nécessitant parfois une chirurgie.

>>> La protrusion périnéale infantile, souvent liée à la constipation, de résolution spontanée mais certains cas ont été décrits au cours du LS.

>>> La maladie de Crohn vulvaire, qu'il faut suspecter devant une ulcération ou un œdème isolé des grandes lèvres, un abcès de la marge anale (25 %). Elle précède souvent l'atteinte digestive et nécessite une biopsie à visée diagnostique.

>>> Le fibrome vulvaire pré-pubertaire, qui apparaît comme une voussure assez ferme d'une grande lèvre et dont le diagnostic repose sur biopsie, échographie, IRM. La chirurgie est discutée en raison du fort taux de récurrences (50 %).

>>> Les cancers vulvaires pédiatriques, qui sont très rares [11]. Le rhabdomyosarcome, qui représente 3 à 4 % des cancers pédiatriques et 50 % des cancers vulvo-vaginaux, se manifeste par un saignement et une masse vaginale polypoïde. Son âge moyen de survenue est 9,8 ans. Les carcinomes épidermoïdes sont encore plus rares et parfois décrits sur des lésions HPV-induites chez des adolescentes immunodéprimées. D'exceptionnels cas de mélanomes ont été décrits.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fischer G, Rogers M. Vulvar disease in children: a clinical audit of 130 cases. *Ped Dermatol*, 2000;17:1-6.
2. Simpson RC, Murphy R. Paediatric vulvar disease. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 2014;28:1028-1041.
3. Van Eyk N, Allen L, Giesbrecht E *et al.* Pediatric Vulvovaginal Disorders : A Diagnostic Approach and Review of the Literature. *J Obstet Gynaecol Can*, 2009;31:850-862.
4. Vilano SE, Robbins CL. Common prepubertal vulvar conditions. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2016; 28:359-365.
5. Lagier L, Raffin D, Beneton N *et al.* Les dermites du siège du nourrisson. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:54-61.
6. Beyitler I, Kavukcu S. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. *World J Pediatr*, 2017;13:101-105.
7. Loveless M, Myint O. Vulvovaginitis - presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;48:14-27.
8. Bercaw-Pratt JL, Boardman LA, Simms-Cendan JS *et al.* Clinical Recommendation: Pediatric Lichen Sclerosus. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2014;27:111-116.
9. Notay M, Fazel N, Awasthi S. Cushing syndrome induced by topical corticosteroids for the treatment of lichen sclerosus. *Journal Pediat Adol Gynecol*, 2019;32:83-85.
10. Hunt RD, Orlow SJ. Genital melanocytic nevi in children: Experience in a pediatric dermatology practice. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:429-434.
11. Stricklanda AL, Fadareb O. Pediatric vulvar malignancies: rare but important to know. *Semin Diagn Pathol*, 2021;38:99-109.

L'auteure 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**
65, rue d'Aguesseau, 92100 Boulogne-Billancourt
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 :

Peau et médecine légale

Méfiez-vous du botriomycome de la plante du pied chez l'adulte !

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

Cas clinique

Une femme de 80 ans se présente à la consultation du dermatologue pour une lésion nodulaire d'allure vasculaire de la voûte plantaire droite. Le dermatologue effectue une biopsie : il note sur le bon d'anatomopathologie "lésion vasculaire évocatrice de botriomycome". L'anatomopathologiste confirme le botriomycome avec absence de signes de malignité.

La lésion ne guérit pas et une seconde biopsie est réalisée au CHU 4 mois plus tard, avec mise en évidence d'un mélanome achromique ulcéré inclassable, avec nécessité d'exérèse complémentaire. L'exérèse de la lésion tumorale du pied confirmera le diagnostic de mélanome nodulaire, Breslow 13 mm avec index mitotique élevé. Le ganglion inguinal droit est atteint (histologie de métastase ganglionnaire). La patiente est décédée des suites de son mélanome 4 ans après le diagnostic posé et malgré une prise en charge multidisciplinaire au CHU.

Discussion médico-légale

Le mélanome malin achromique représente 1,8 à 8,1 % des mélanomes malins cutanés. L'immunomarquage réalisé *a posteriori* par Melan A a confirmé la nature mélanique de la lésion correspondant à une prolifération mélanocytaire atypique. Dans ce dossier, le retard de diagnostic est de 4 mois. Il s'agit d'un diagnostic difficile, ce d'autant que la présentation clinique est atypique, comme souvent dans ce type de mélanome nodulaire achromique. L'expert évoquera une perte de chance, mais il s'agit d'une patiente âgée et porteuse d'un mélanome agressif. Les anatomopathologistes procèdent aux immunomarquages spécifiques quand ils ont une lésion mélanocytaire atypique pour aider à la classifier ou pour identifier la nature mélanocytaire d'une lésion surtout **si le dermatologue précise : "éliminer mélanome"** (sauf si histologiquement typique d'une kératose séborrhéique pigmentée ou d'un carcinome basocellulaire tatoué). Il est donc important de retenir que, au moindre doute clinique face à une lésion atypique, il faut bien préciser à notre confrère qu'il faut éliminer un mélanome achromique ou une autre tumeur maligne.

Dans cette situation, l'anatomopathologiste fera les immunomarquages spécifiques qui permettront de redresser le diagnostic, comme dans notre observation malheureusement *a posteriori*. Le panel de base PS100, Melan A, HMB45 et Sox 10 permet de déterminer la nature mélanocytaire de la lésion. Puis, pour différencier une tumeur bénigne d'une tumeur maligne, un faisceau d'arguments sera nécessaire (ne pas se limiter à un anticorps mais plusieurs anticorps positifs et l'aspect morphologique de la lésion). Par exemple :
– l'absence d'hétérogénéité de marquage peut être en faveur de la malignité (comme une absence de gradient avec HMB45) ;
– une perte partielle ou totale de P16 est un argument pour la malignité ;
– une forte expression de Prame est en faveur de la malignité, mais aucun marqueur en soi n'est formel.

Outre l'immunohistochimie de routine, les anapath peuvent avoir recours à la biologie moléculaire et discutent souvent les lames à plusieurs (décision collégiale). La collaboration entre dermatologue et anatomopathologiste est capitale. Nous échangeons parfois même nos photos cliniques de la lésion (avec l'accord du patient). Plus nous fournissons d'informations, meilleure sera la qualité d'interprétation histologique.

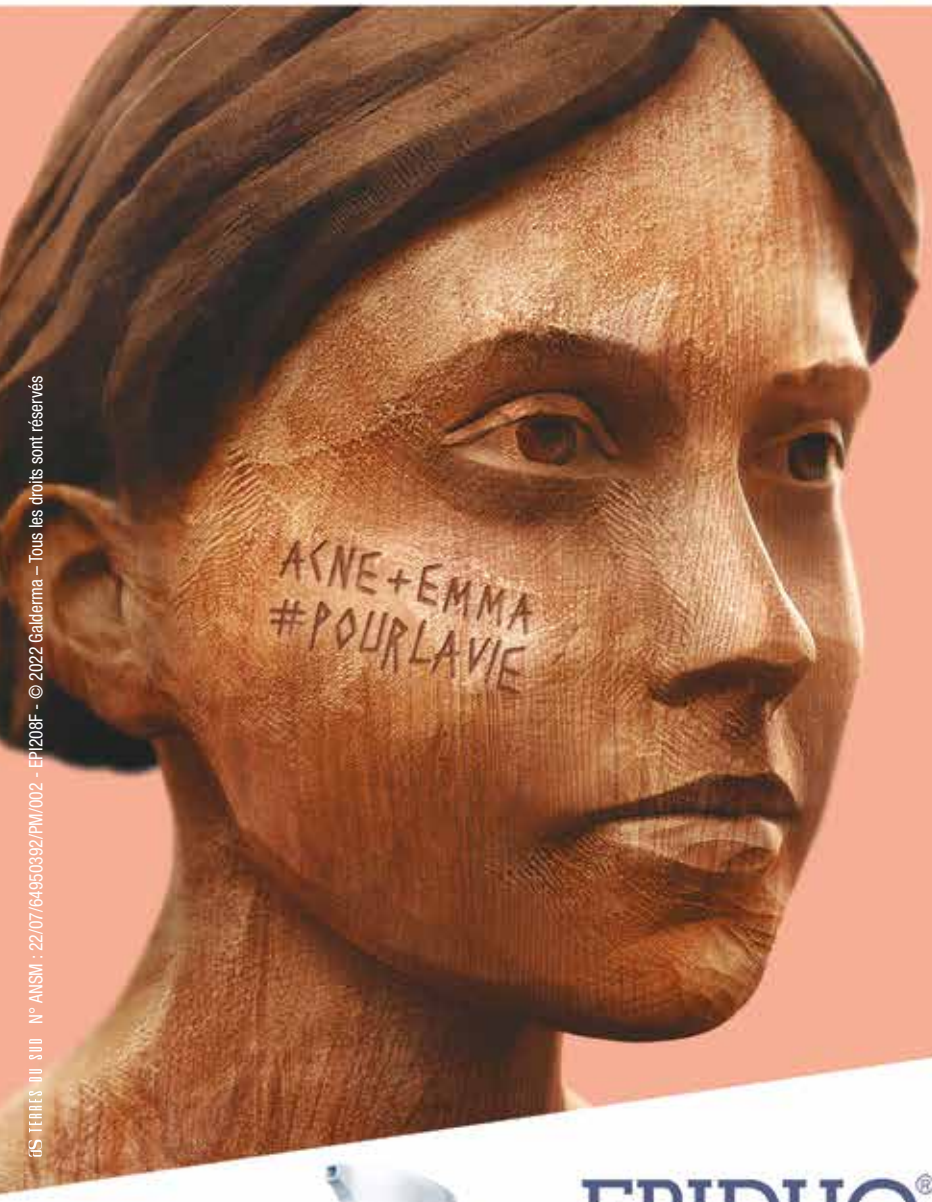
Remerciements au Dr Annie Levy, CND La Roquette-Paris.

POUR EN SAVOIR PLUS

- Mercadier B, Hu W, Valentin S *et al.* Mélanome malin achromique : à propos de trois cas. *Annales de chirurgie plastique esthétique*, volume 52, 2007, pages 68-70.
- Samake M, Larger E, BEMBA JM *et al.* Quand le mélanome mime une plaie chronique du pied diabétique. *Diabetes & Metabolism*, volume 40, Supplement 1, March 2014, pages A106-A107.
- Ramid H, Labbardi W, Hali F *et al.* Mélanome plantaire : étude anatomoclinique de 51 cas. Annales de dermatologie et vénéréologie, volume 142, issue 12, Supplement, December 2015, page S662.
- Moulonguet I. Immunohistochimie et biologie moléculaire des lésions mélanocytaires. *Dermato Mag*, volume 6, n°3, juillet-aout-septembre 2018.

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

TRAITEMENT CUTANÉ DE L'ACNÉ VULGAIRE EN PRÉSENCE DE COMÉDONS ET DE NOMBREUSES PAPULES ET PUSTULES



L'ACNÉ PEUT MARQUER À VIE

FABRIQUÉ EN FRANCE

Flacon 30 g | Flacon 45 g

EPIDUO® 0,3% / 2,5%, gel

adapalène / peroxyde de benzoyle

Lorsque l'ensemble du visage est atteint par de nombreuses papulopustules, un bénéfice clinique plus élevé a été observé chez les patients traités avec EPIDUO 0,3% / 2,5% gel par rapport au traitement de référence (EPIDUO 0,1 % / 2,5% gel). Le prescripteur peut choisir entre les deux dosages en fonction de l'atteinte et de la gravité clinique du patient. Un dosage plus faible d'EPIDUO est disponible (EPIDUO 0,1% / 2,5% gel) et ce dosage doit être envisagé chez les patients atteint d'acné vulgaire modérée.

L'utilisation d'EPIDUO 0,3% / 2,5% gel n'est pas recommandée chez les patients atteints d'acné nodulaire sévère ou d'acné nodulo-kystique en raison du risque de réponse thérapeutique insuffisante.[1]

La combinaison peroxyde de benzoyle + rétinoïde local est recommandée pour le traitement des acnés légères (grade 2), moyennes (grade 3) associée ou non à une cycline per os, et sévères (grade 4) en association avec une cycline per os.[2]

1. Résumé des caractéristiques du produit • 2. Recommandations de bonne pratique de prise en charge de l'acné : "Traitement de l'acné par voie locale et générale" élaborées par la SFD et labélisées par la HAS le 10 juin 2015

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

Liste I • Non remb. Séc Soc.• Non agrée coll.

GALDERMA

dS TERRES DU SUD N° ANSM : 22/07/64950392/PM/002 - EPI208F - © 2022 Galderma – Tous les droits sont réservés

NOUVEAU

CIBINQO®

abrocitinib

50mg | 100mg | 200mg

BEAT THE DRAGON *

*Dompter le dragon, quand la DA modérée à sévère s'éveille ou s'inflamme

Nouvel inhibiteur de JAK1 par voie orale [1]

- Efficacité démontrée [1]
- Flexibilité avec 3 dosages disponibles [1]

Cibinqo est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.[1]

Place dans la stratégie thérapeutique :

Cibinqo 50 mg, 100 mg et 200 mg (abrocitinib) est un traitement systémique de 2ème ligne à réserver aux adultes atteints de dermatite atopique modérée à sévère qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine.
Avant de prescrire, consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

Conditions de prescription et délivrance :

Liste I. Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en dermatologie, en allergologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Remboursé par la Sécurité sociale à 65%. Traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique, en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine. Agréé aux collectivités.[2]

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

MÉDICAMENT D'EXCEPTION, PRESCRIPTION EN CONFORMITÉ AVEC LA FICHE D'INFORMATION THÉRAPEUTIQUE

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou sur http://www.signalement.social-sante.gouv.fr

1. RCP Cibinqo en vigueur
2. Avis de CT Cibinqo du 9 mars 2022

Pfizer
Inflammation & Immunologie

Visa n°22/12/66545656/PM/014 - PP-CIB-FRA-0076 - Décembre 2022 Pfizer, société par actions simplifiée au capital de 47 570 €.
Siège social : 23-25 avenue du Dr Lannelongue 75014 Paris. 433 623 550 RCS Paris. Locataire-gérant de Pfizer Holding France. TVA Intra : 73 433 623 550.