

Fiche de dermoscopie n° 10

**Les multiples facettes cutanées
des lupus érythémateux**

**Le paysage des maladies bulleuses
auto-immunes a-t-il changé ?**

**Psoriasis pustuleux palmoplantaire,
ce psoriasis méconnu**

**Confrontation anatomoclinique :
les infiltrats lichénoïdes**

**Les différentes populations lymphocytaires
et leur identification**



NOUVEAU



kyntheum®

Brodalumab

Visiblement plus sûr de soi

Kyntheum® 210 mg, solution injectable, est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

Place dans la stratégie thérapeutique* : Kyntheum® 210 mg est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

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

LEO®

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

Remboursé par la Sécurité Sociale à 65%.
Agréé aux collectivités.

* Avis de la Commission de Transparence du 04/04/2018.

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

Pour accéder aux mentions légales du médicament, rendez-vous sur www.ema.europa.eu/ema

LEO Pharma
2 rue René Caudron
78 960 Voisins-le-Bretonneux
Tél: 01 30 14 40 00
www.leo-pharma.fr



COMITÉ SCIENTIFIQUE

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

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

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

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Rybojad

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRETARIAT DE RÉDACTION

M. Meissel, M. Anglade

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATO-VÉNÉROLOGIE

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14
Fax : 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Imprimerie Trulli – Vence
Commission Paritaire : 0122 T 81119
ISSN : 1155-2492
Dépôt légal : 1^{er} trimestre 2019

Sommaire

Janvier 2019

Cahier 1

n° 278

FICHE PRATIQUE

- 8** Fiche de dermoscopie n° 10
L. Thomas

REVUES GÉNÉRALES

- 21** Les multiples facettes cutanées
des lupus érythémateux
F. Chasset
- 29** Le paysage des maladies bulleuses
auto-immunes a-t-il changé ?
M. Alexandre
- 37** Psoriasis pustuleux palmoplantaire,
ce psoriasis méconnu
E. Begon, C. Lepelletier

CONGRÈS

- 45** Dysséborrhée et acné :
un nouvel enjeu pour le dermatologue
Compte rendu rédigé par S. Ly
- 50** Perturbateurs endocriniens
en dermatologie : polémique de plus
ou vrai sujet de préoccupation ?
Compte rendu rédigé par N. Chevalier
- 52** Méthotrexate dans le psoriasis :
1^{re} ligne de traitement systémique
en 2019
Compte rendu rédigé par E. Brenaut



CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE

- 54** Les infiltrats lichénoides
M.-D. Vignon-Pennamen

IMMUNOLOGIE POUR LE PRATICIEN

- 57** Les différentes populations
lymphocytaires et leur identification
O. Dereure

Un cahier 2 "La dermatite atopique: quoi de neuf?"
est routé avec ce numéro.

Un bulletin d'abonnement est en page 36.

Image de couverture
©Victoria Chudinova@shutterstock.

Oedien®

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

œstrogène + dienogest

Baileul
LABORATOIRES



Prise en continu :
28 comprimés

DOUBLE
INDICATION⁽¹⁾

LABORATOIRES BAILLEUL :
PLUS DE 25 ANNÉES D'EXPERTISE
DANS LE TRAITEMENT DE L'ACNÉ*

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

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

L'utilisation de tout contraceptif hormonal combiné (CHC) augmente le risque thromboembolique veineux par rapport à une non-utilisation (cf. 4.1, 4.3 et 4.4 du RCP). Pour les CHC contenant du diénogest comme dans Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé, ce sur risque nécessite d'être confirmé par des études supplémentaires, par rapport à ceux de 2^e génération contenant du lévonorgestrel. Un document d'aide à la prescription a été élaboré pour vous accompagner lors de vos consultations relatives aux CHC, disponible sur demande auprès du laboratoire via votre attaché à la promotion du médicament ou sur le site www.anism.sante.fr.

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

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

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit Oedien® 2 mg/0,03 mg, comprimé pelliculé.

*Commercialisation de l'Erythromycine Baileul en 1991.

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



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

Retenez dès à présent les dates des 15^{es} JIRD :

Jeudi 3 et vendredi 4 octobre 2019

Palais des Congrès – Bordeaux



Fiche pratique

Fiche de dermoscopie n° 10

Cas clinique

Il s'agit d'un homme de 30 ans, de phototype IIIb avec une aptitude moyenne au bronzage. Il n'a jamais vécu outre-mer, n'a jamais fait d'UV artificiels, son activité professionnelle est à 100 % intérieure mais ses loisirs ensoleillés sont importants (sports de plein air et sports nautiques). Il n'a pas d'antécédent personnel ou familial de cancer de la peau.

Il connaît depuis 3 ou 4 ans la lésion pigmentée de la joue gauche présentée sur la **figure 1**. Toutefois, la relecture de photographies d'identité anciennes retrouve une lésion à la limite de la visibilité dans cette même topographie il y a



Fig. 1.

plus de 8 ans. Celle-ci a grandi très lentement depuis sa première constatation il y a 3 ou 4 ans pour mesurer aujourd'hui 12 mm de diamètre maximal. La couleur globale est longtemps restée stable mais le patient note depuis quelques mois

l'apparition de zones plus foncées au centre. C'est ce qui motive la consultation de ce jour.

Il ne décrit aucun signe fonctionnel et le reste de l'examen dermatologique corps entier ne retrouve aucune anomalie significative.

L'examen dermoscopique (polarisation + immersion) est présenté sur la **figure 2**.

Quel est votre diagnostic ?

Quelle est votre proposition de prise en charge ?

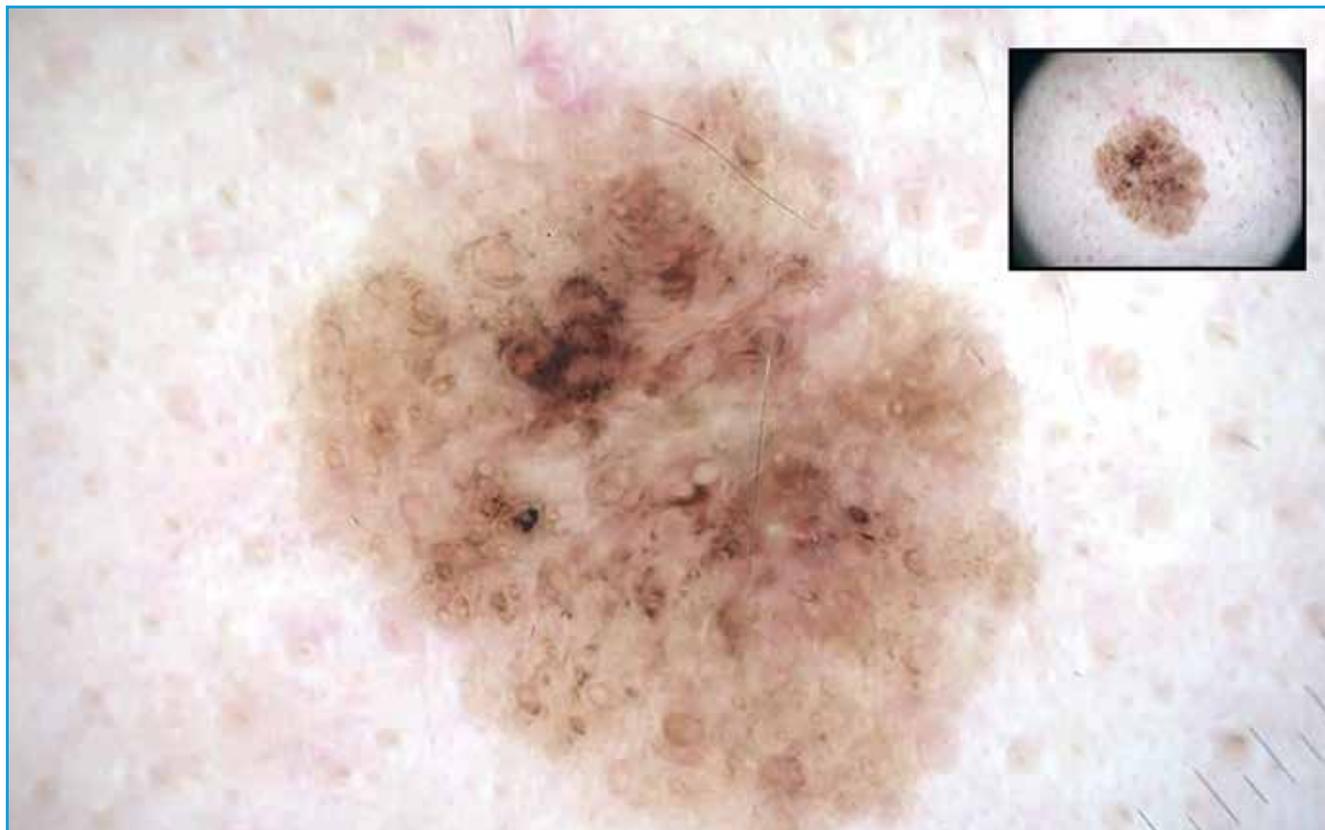


Fig. 2.

taltz®
(ixékizumab)
injectable

REDÉCOUVRIR
ma peau

1 injection/mois
après la phase d'induction

INITIATION



S0



S2



S4



S6



S8



S10



S12

INDUCTION
(toutes les 2 semaines)

ENTRETIEN
(toutes les 4 semaines)

En l'absence de réponse au bout de 16 à 20 semaines, un arrêt du traitement doit être envisagé. Certains patients ayant une réponse initiale partielle peuvent obtenir une amélioration en poursuivant le traitement au-delà de 20 semaines

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

A réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :
– un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
– et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.⁽²⁾

Pour une information complète sur le produit, vous pouvez consulter la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou la section « Médicaments et DM » sur le site internet du laboratoire Lilly (www.lilly.fr).

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.⁽¹⁾
(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TALTZ®. (2) TALTZ® : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016.

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

Information Médicale : 0 800 00 36 36 Service & appel gratuits ou 01 55 49 32 51

Lilly

Fiche pratique

Solution

Quel est votre diagnostic? (fig. 3)

Cette lésion pigmentée est bichrome brun clair et brun foncé avec des limites plutôt nettes mais pas surlignées ni “mordillées”. On observe des images d’envahissement folliculaire (cercles de différents types) et de remaniement pigmentaire périfolliculaire (images annulaires granulaires et ébauche de structure rhomboïde correspondant aux zones cliniquement plus foncées). Il n’est pas retrouvé de signe clair en faveur de l’un des deux diagnostics différentiels du mélanome de Dubreuilh (LMM) que sont le lentigo actinique/kératose séborrhéique plane et la kératose actinique pigmentée.

Il s’agit d’une lésion très suspecte d’être un mélanome de type LMM de la face malgré le jeune âge du patient.

Quelle est votre proposition de prise en charge?

Un examen histopathologique de la lésion est indispensable.

Une biopsie partielle ciblée sur la zone rhomboïde, pour permettre d’affirmer le diagnostic avant d’entreprendre toute autre démarche thérapeutique, serait notre premier choix si la microscopie confocale n’est pas disponible.

Une biopsie-exérèse avec marges courtes est réalisable dans cette topographie; elle devra être préférée à une *shave biopsy*.

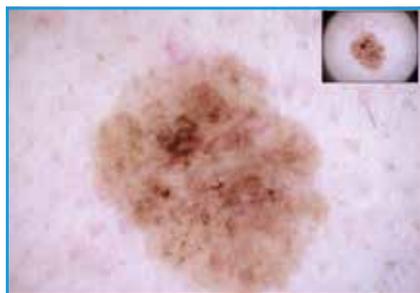


Fig. 3.

La microscopie confocale de réflectance *in vivo* est certainement une très bonne alternative à la biopsie partielle mais cette technique n’est pas disponible partout. En revanche, si elle permet pratiquement toujours, entre les mains d’un opérateur entraîné, d’affirmer le diagnostic d’une lésion pigmentée faciale et de mieux cibler le site d’une éventuelle biopsie, elle ne permet pas d’établir l’histopronostic en cas de mélanome.

L’examen histopathologique confirmera l’hypothèse clinique d’un **mélanome de Dubreuilh (LMM) de niveau II et de 0,3 mm** d’épaisseur micrométrique. Dans un second temps, une reprise élargie avec réparation par lambeau de rotation sous AL sera faite avec un bon résultat esthétique et fonctionnel. Bien sûr, aucun bilan d’imagerie ne sera réalisé. Le patient est en rémission complète depuis plus de 5 ans au moment de la rédaction de ce cas clinique.

Commentaires (fig. 4)

Cette lésion pigmentée est bichrome brun clair et brun foncé avec des limites plutôt nettes mais pas surlignées ni “mordillées”. On observe en outre:

– des images (non spécifiques) de cerclage folliculaire régulier (**flèches bleu clair**);

– des images de cerclage folliculaire incomplet (dessinant une lettre “C” : **flèches jaunes**);

– des images de cerclage folliculaire en “bague à chaton” (**flèches bleu foncé**);

– des images de cerclage folliculaire irrégulier “cabossé” (**flèches rouges**);

– de rares images annulaires et granulaires (**dans les cercles gris**);

– une ébauche d’image rhomboïde (**losange vert**);

– de rares granulations grises (**dans le cercle violet**).

Enfin, il n’est pas retrouvé de signe clair en faveur de l’un des deux diagnostics différentiels du mélanome de Dubreuilh que sont le lentigo actinique/kératose séborrhéique plane et la kératose actinique pigmentée:

– pas de bordure nette surlignée;

– pas de bordure mordillée;

– pas de kyste de milium ou d’ouverture pseudo-comédonienne;

– pas de lignes parallèles (ou “empreintes digitales”) brunes;

– pas de large plage brune sans structure;

– pas d’orifice pilosébacé hyperkératosique de taille irrégulière avec éventuelles “rosettes”;

– pas de fond érythémateux marqué interfolliculaire (image de “fraise”);

– pas de squames.

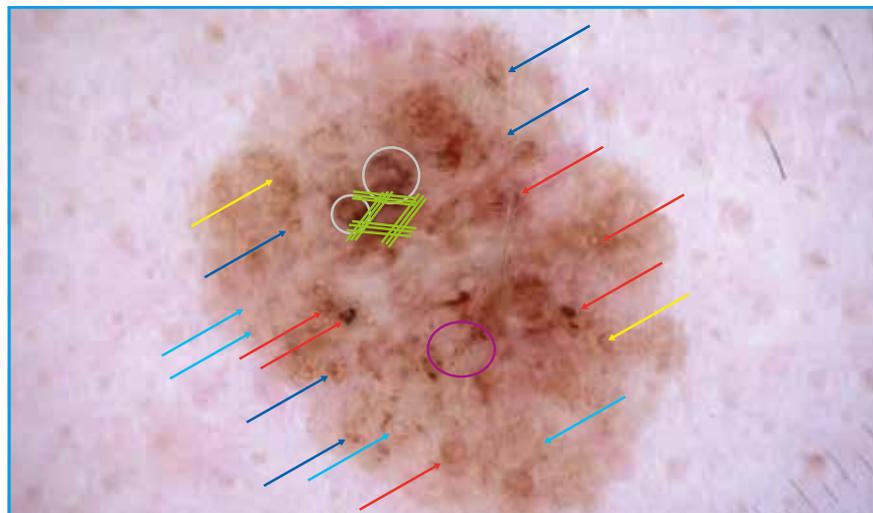


Fig. 4.

Le diagnostic dermoscopique des lésions pigmentées faciales

L. THOMAS

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

La dermoscopie reflète l'anatomie, les propriétés optiques de la peau et des chromophores qui y sont inclus. C'est ainsi, par exemple, que la jonction dermo-épidermique festonnée de la peau commune explique la réticulation observée dans beaucoup de lésions pigmentées dont la pigmentation est jonctionnelle (*cf. fiches de dermoscopie n° 2, 3 et 8*).

Avec cette fiche sur les pigmentations faciales se poursuit donc le chapitre des "localisations spéciales" en dermoscopie qui concerne des zones anatomiques où les structures cutanées, et singulièrement la jonction dermo-épidermique, s'agencent différemment, ce qui se traduit, en dermoscopie, par des propriétés optiques et donc des éléments sémiologiques différents. Ces zones sont : la peau acrale (*cf. fiche de dermoscopie n° 9*), les muqueuses, les ongles, les cicatrices et, bien sûr, le visage et le cuir chevelu.

La peau faciale normale se caractérise :

- par un festonnement moins marqué de la jonction dermo-épidermique qui se traduira en dermoscopie par une réticulation très peu visible dans les espaces interfolliculaires ;
- par une épaisseur épidermique moindre, ce qui permettra une meilleure visibilité de certaines structures sous-jacentes comme les vaisseaux ou les fines pigmentations dermiques (mélanophages qui se traduisent par une granulation grise [*peppering*] en particulier) ;
- chez l'adulte, par des annexes pilo-sébacées de grande taille, ce qui se

N.B. technique : Il est important de noter dans ce chapitre introductif que les modalités d'examen modifient de manière importante les éléments sémiologiques observés en particulier sur le visage. La dermoscopie en immersion devra, bien sûr, éviter les produits alcoolisés (gel antiseptique) à proximité des muqueuses. En outre, seule la dermoscopie en polarisation permettra d'observer les images "de rosette" ou les "lignes blanches brillantes" ("chrysalides").

La prise de photographies de qualité, notamment pour leur usage en télémedecine, ne peut se faire qu'en combinant contact + immersion ± polarisation.

traduit par une interruption des structures pigmentées par des trous arrondis constituant ce que l'on appelle parfois une "fausse réticulation" par contraste avec la réticulation en nid d'abeilles du patron réticulaire habituel (*cf. fiche de dermoscopie n° 2*).

Les problèmes courants facilement réglés

Sur le visage (ou sur le cuir chevelu), le diagnostic des nævus pigmentaires,

du carcinome basocellulaire pigmenté (*cf. fiche de dermoscopie n° 6*), de la kératose séborrhéique nettement papuleuse (*cf. fiche de dermoscopie n° 7*) ou des très rares dermatofibromes (*cf. fiche de dermoscopie n° 8*) ou hémangiomes thrombosés ne pose pas de problème topographique très spécifique et nous ne les aborderons que très brièvement pour signaler que :

- les nævus sont le plus souvent globulaires et les globules sont simplement dispersés autour des trous folliculaires (*fig. 5*) ;

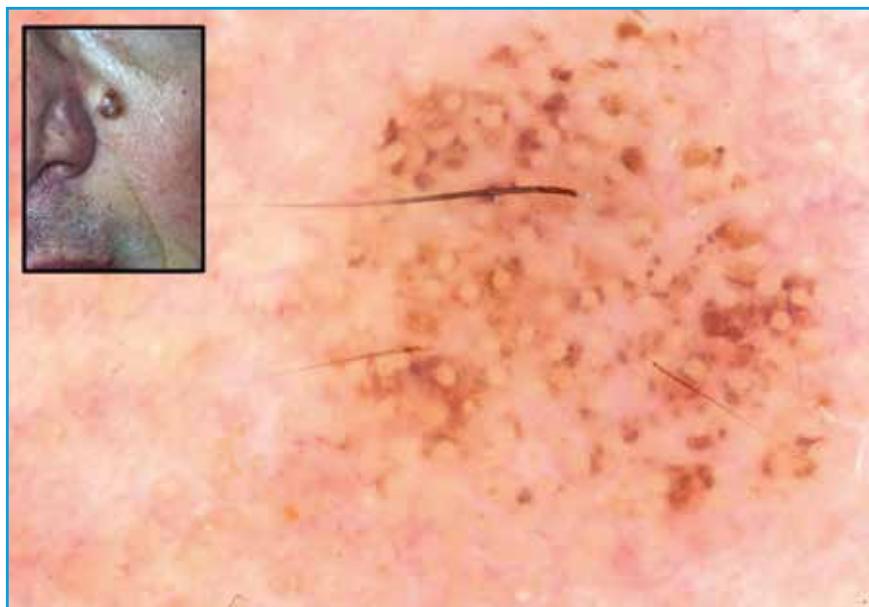


Fig. 5.

Fiche pratique

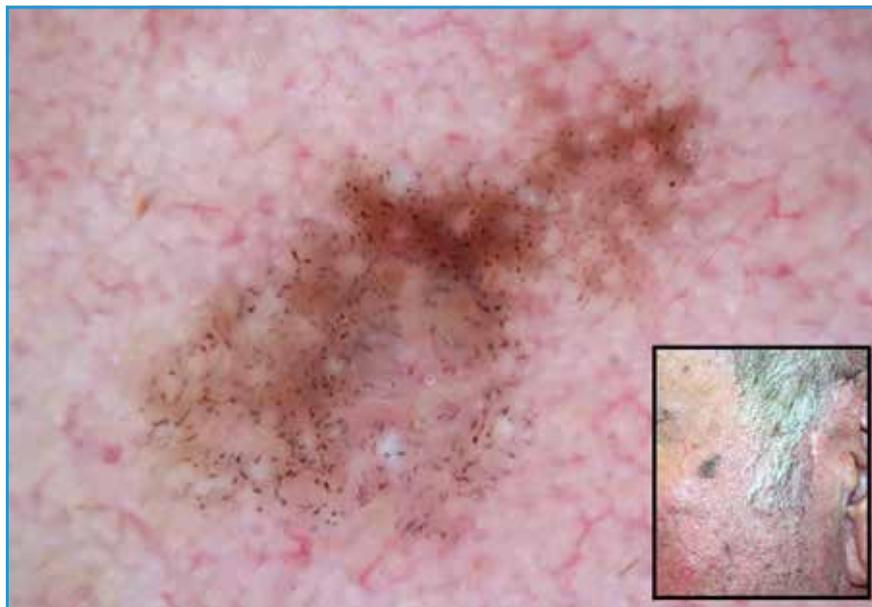


Fig. 6.

– les kératoses séborrhéiques de la face présentent parfois des ouvertures pseudo-comédoniennes de très petite taille qui pourraient, en les regardant un peu rapidement, porter à confusion avec de la granulation grise mais qui s'en distinguent par leur répartition relativement régulièrement espacée et leur bordure très nette (fig. 6).

Le difficile diagnostic différentiel entre mélanome de Dubreuilh, lentigo actinique et kératose actinique pigmentée

La principale difficulté diagnostique concerne donc les lésions pigmentées planes du visage que sont le lentigo actinique, la kératose actinique pigmentée et le mélanome de Dubreuilh encore appelé lentigo malin ou *lentigo maligna melanoma* ou LMM (N.B. : pour notre part, nous ne distinguons pas, nosologiquement parlant, lentigo malin *in situ* parfois appelé seulement LM et invasif, parfois appelé LMM, mais cette distinction peut être faite par certains auteurs).

Ce diagnostic différentiel est important car, si les techniques destructives non

histologiques sont autorisées pour le lentigo actinique et la kératose actinique pigmentée, un traitement carcinologique avec contrôle histopathologique des marges est de principe requis pour le LMM, surtout s'il est invasif (ce que ne peut préciser la dermoscopie). Une destruction trop superficielle d'un LMM peut conduire à une récurrence locale, par-

fois seulement superficielle, mais aussi parfois profonde, de type desmoplastique, avec un pronostic plus réservé.

Or, il n'est pas possible ni souhaitable de contrôler histologiquement toutes les lésions pigmentées planes de la face avant traitement. L'évaluation pré-thérapeutique repose donc le plus souvent seulement sur l'examen clinique et, bien sûr, l'examen dermoscopique.

1. En faveur d'un mélanome

Il existe des arguments positifs en faveur du mélanome mais aussi des arguments négatifs :

>>> Éléments positifs

On retient comme arguments en faveur du mélanome :

● **L'assombrissement de la lésion lors de l'examen dermoscopique**, qui se définit par l'apparition d'une couleur plus foncée qui était invisible à l'œil nu (par exemple du noir ou du gris alors qu'il n'y avait que du brun à l'examen sans outil), est un symptôme assez rare (30 %) mais évocateur (fig. 7).

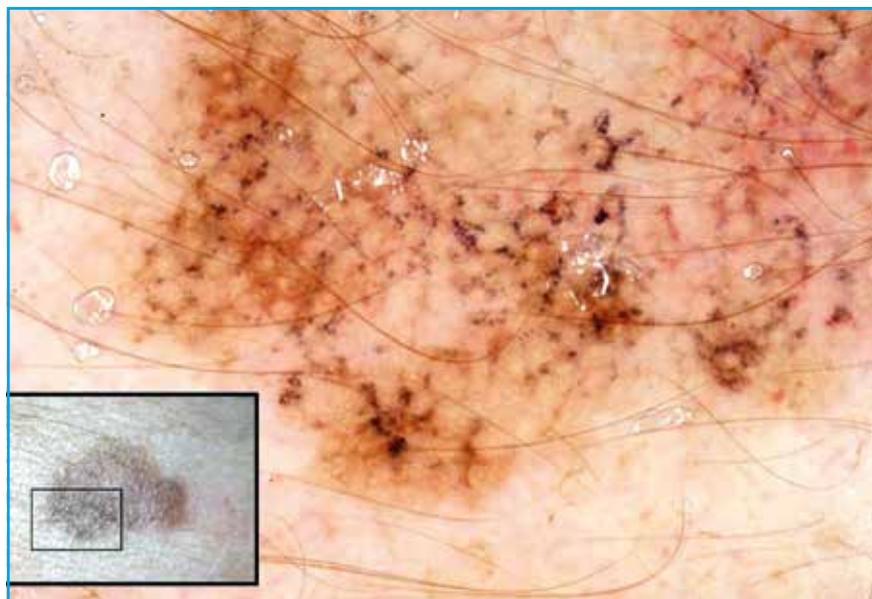


Fig. 7.

● **Un aspect différent des vaisseaux dans la surface intéressée par la lésion** lorsqu'on les compare à la peau avoisinante est aussi un élément sémiologique de valeur, quoique rare et probablement tardif, en faveur d'un mélanome (**fig. 8**).

● **Les images traduisant une invasion progressive des structures folliculaires** associées à des **images reflétant les processus d'invasion de l'espace inter-folliculaire et son remaniement** par la réponse immunitaire de l'hôte :

– cercles folliculaires : la dermoscopie visualise le cylindre pileaire par son extrémité supérieure sous la forme d'un cercle pratiquement pas pigmenté. Mais l'invasion des enveloppes pileaires, présente précocement dans le mélanome,

va surligner ce cercle (**fig. 9**) qui va progressivement devenir plus sombre et dont la pigmentation va apparaître, ainsi visualisée depuis le plan de l'épiderme, de plus en plus irrégulière formant des cercles incomplets (en forme de lettre "C"), des images en "bague à chaton" (avec une zone épaissie à un pôle du cercle) ou des cerclages très irréguliers "cabossés" ou "biscornus" (**fig. 2, 3, 9 et 10A**) ;

– images annulaires et granulaires : dans les espaces interfolliculaires, l'invasion par les cellules pigmentées et le remaniement par la stroma-réaction vont d'abord produire des images dermoscopiques de mélanophagie qui, comme nous l'avons vu dans les fiches précédentes, forment une granulation grise (*peppering*) (*cf. fiche de dermoscopie n° 3*). Cette

granulation se dispose ici autour des follicules sous forme d'anneaux granuleux gris plus ou moins sombres (**fig. 10B, 11 et 12**) ;

– images rhomboïdes interfolliculaires : la progression du mélanome dans l'espace interfolliculaire va assombrir cet espace en créant des images de losanges (**fig. 10C, 13 et 14**) progressivement de plus en plus marqués (**fig. 15**) centrés par les follicules restés encore, au moins en partie, clairs ;

– obscurcissement total des espaces folliculaires et interfolliculaires : la poursuite de la progression tumorale va aboutir à l'obscurcissement du centre des losanges avec disparition des structures folliculaires et parfois des images de poils "sortant de nulle part" (**fig. 10D, 16 et 17**).

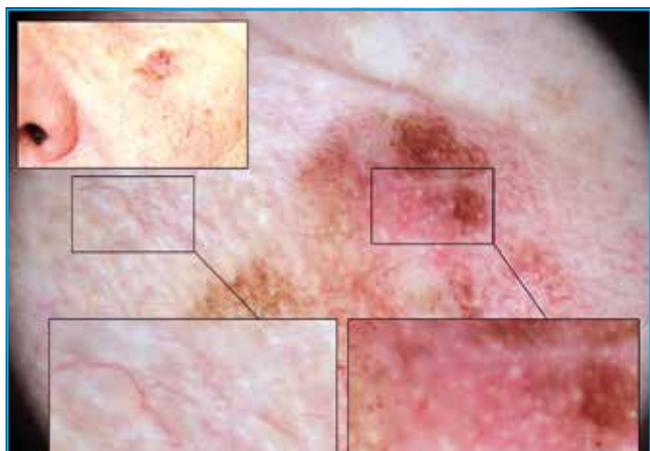


Fig. 8.



Fig. 9.

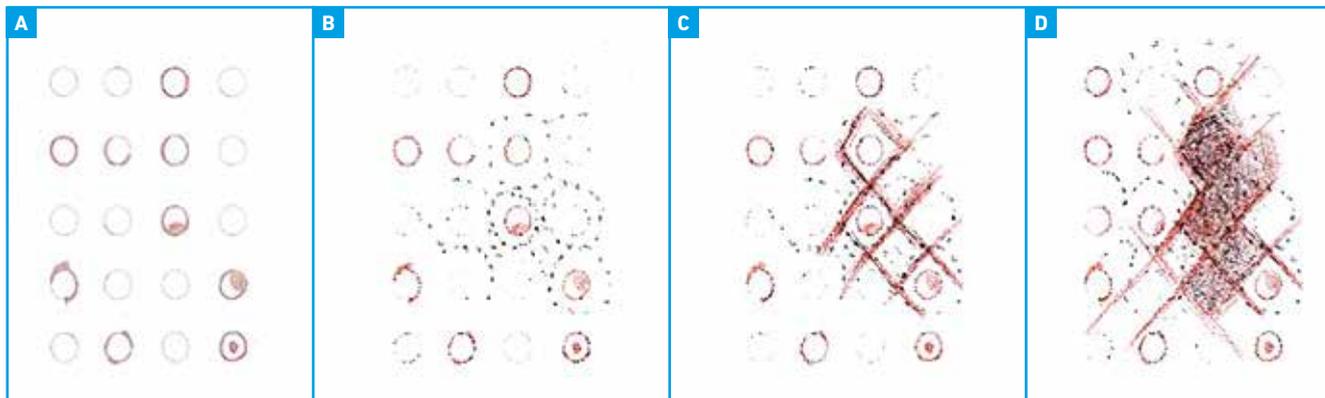


Fig. 10.

Fiche pratique



Fig. 11.



Fig. 12.



Fig. 13.

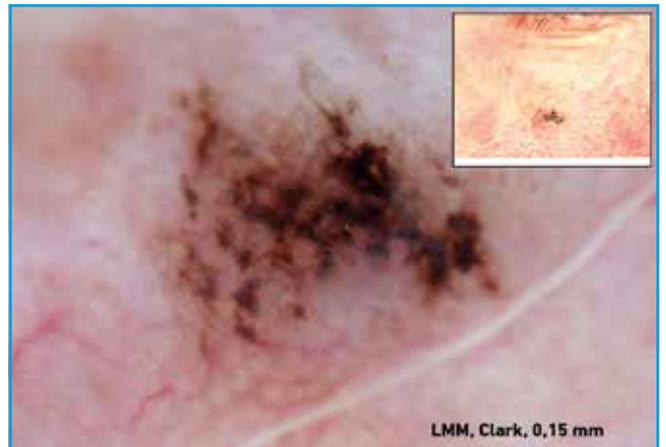


Fig. 14.



Fig. 15.

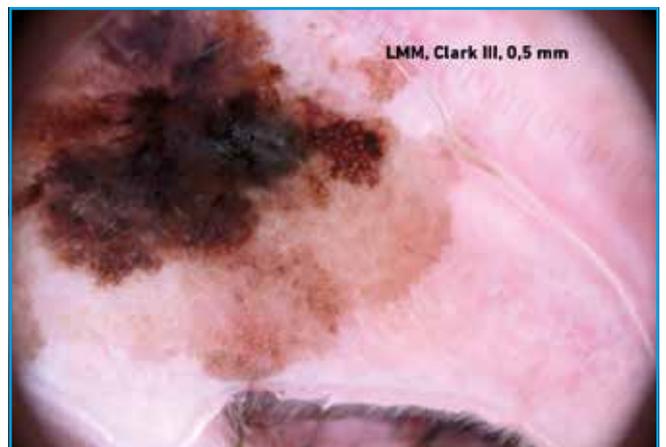


Fig. 16.

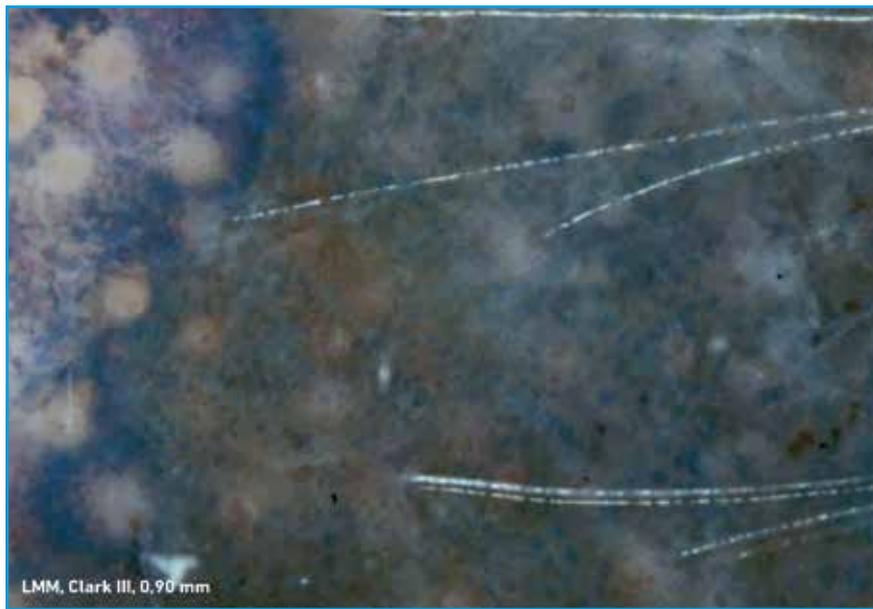


Fig. 17.

>>> **Éléments négatifs**

Récemment, une approche originale a été proposée pour aborder le difficile diagnostic différentiel des lésions pigmentées planes du visage.

Il s’agit de rechercher les signes clairement en faveur d’un des diagnostics différentiels que sont le lentigo actinique/ kératose séborrhéique et la kératose actinique pigmentée que nous verrons dans le chapitre suivant.

Il s’agit :

- d’une bordure nette surlignée et parfois polyconcave (“mordillée”) en faveur d’un lentigo actinique ;
- de la présence de kystes de milium et/ou d’ouvertures pseudo-comédoniennes et/ou d’images cérébriformes en faveur d’une kératose séborrhéique ;
- de la présence d’images de lignes parallèles (en “empreintes digitales”) ou de plages pigmentées bun clair sans structure également en faveur de ces deux précédents diagnostics ;

- de la présence d’un érythème périfolliculaire marqué séparant des ouvertures folliculaires hyperkératosiques (ou image de “fraise”) en faveur d’une kératose actinique ;
- de la présence d’ouvertures folliculaires nettement kératosiques de taille variable avec présence (en polarisation) de “rosettes” en faveur d’une kératose actinique ;
- de la présence de squames en quantité significative en faveur d’une kératose actinique (mieux visibles sans immersion).

Ainsi, si aucun de ces 7 critères n’est présent, et même en l’absence de critère positif pour un mélanome, la lésion devra être considérée comme indéterminée et donc suspecte de correspondre à un mélanome (**fig. 18**). Elle sera alors le plus souvent biopsiée ou examinée en microscopie confocale de réflectance *in vivo* (**fig. 19**, même patient que celui présenté sur la **figure 18** : les mélanocytes atypiques sont reflétants et apparaissent donc blancs, ils sont irréguliers dans leur taille, volontiers “dendritiques” et se disposent en plus grande quantité autour des follicules pileux).

2. En faveur d’un lentigo actinique

Précisons à nouveau (*cf. fiche de dermatoscopie n° 7*) que, nosologiquement, le lentigo actinique et la kératose sébor-



Fig. 18.

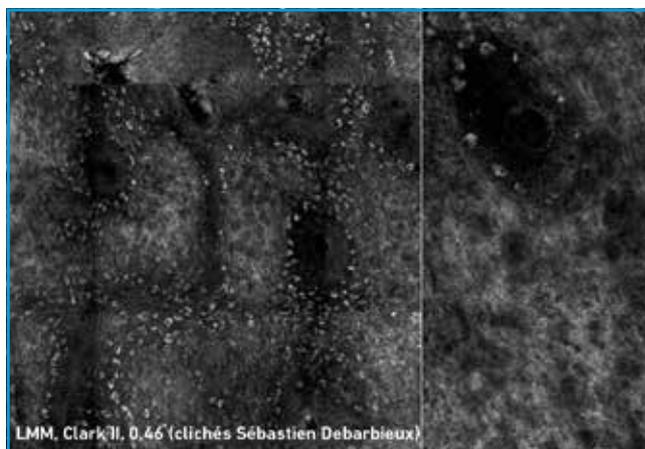


Fig. 19.

Fiche pratique

rhéique constituent deux pôles cliniques d'une même pathologie épithéliale non mélanocytaire bénigne, le premier étant la forme plane de la seconde.

Les critères sémiologiques dermoscopiques en faveur d'un lentigo actinique/kératose séborrhéique plane sont :

- des bordures nettes souvent surlignées par un liseré hyperpigmenté et volontiers polyconcaves (“mordillées” ou “mangées par les mites”) (*fig. 20*);
- de larges plages sans structures brun clair (*fig. 21*), parfois seulement interrompues par les ouvertures folliculaires (*fig. 20*). À très fort grossissement, ces plages peuvent apparaître finement réticulaires (*fig. 22*);

- des images de lignes parallèles multiples (en “empreinte digitale”) (*fig. 23*);

- des images clairement en faveur d'une kératose séborrhéique comme par exemple des ouvertures pseudocomédoniennes (*fig. 24*), des microkystes de milium ou des fissures à disposition cérébriforme.

3. En faveur d'une kératose actinique pigmentée

La kératose actinique est un processus également épithélial mais de nature maligne ou pré-maligne (selon les auteurs). En ce sens, elle appartient à la famille du carcinome spinocellulaire.

Elle peut être pigmentée, en particulier chez les sujets de phototype foncé.

Les critères dermoscopiques en faveur d'une kératose actinique sont :

- un fond érythémateux interfolliculaire parsemé de structures hyperkératosiques folliculaires (*fig. 25 et 26*);
- une grande variabilité de taille de ces structures folliculaires d'un point à un autre de la lésion (*fig. 25*);
- la présence, en lumière polarisée, de “rosettes” au centre des orifices folliculaires : 4 petits points blancs brillants géométriquement associés en quinconce régulier (*fig. 26, flèches jaunes*);
- la présence de squames (qui seront invisibles en cas d'examen en immersion).



Fig. 20.



Fig. 21.

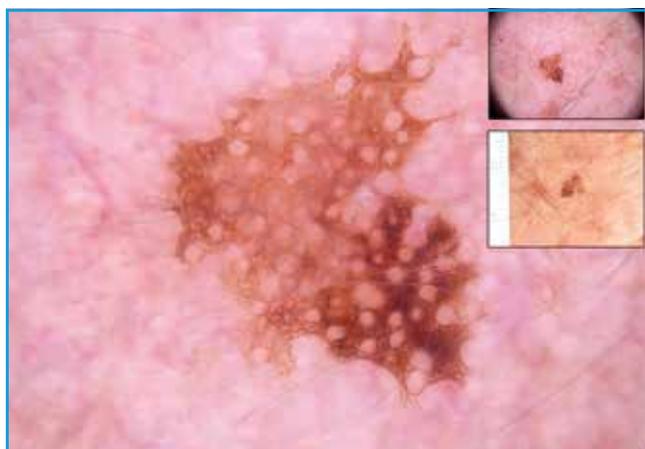


Fig. 22.



Fig. 23.



Fig. 24.

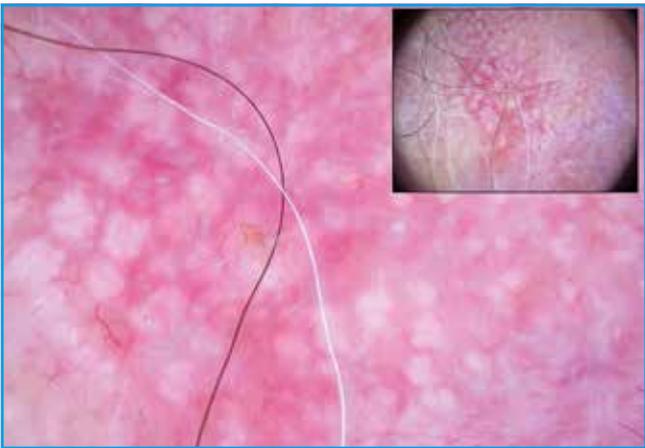


Fig. 25.

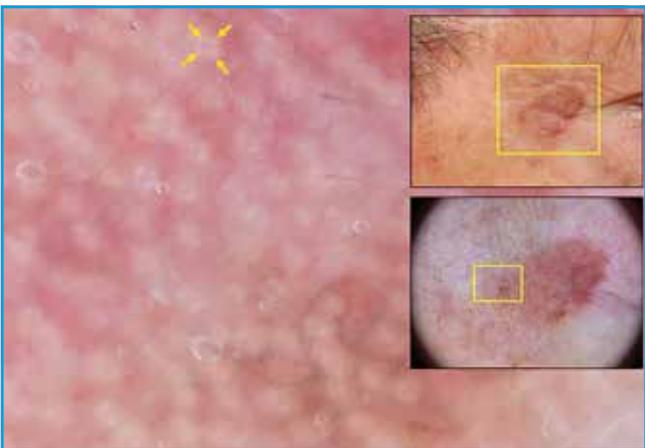


Fig. 26.

POINTS FORTS

- En dermoscopie faciale les 3 diagnostics différentiels les plus difficiles sont ceux de **mélanome de Dubreuilh (LMM)**, de **lentigo actinique** et de **kératose actinique pigmentée**.
- Il faut d'abord rechercher des signes clairement en faveur d'une étiologie non mélanomateuse :
 - des limites nettes et "mordillées", des plages sans structure brunes, des lignes parallèles, des ouvertures pseudo-comédoniennes et/ou kystes de milium en faveur d'un lentigo actinique/kératose séborrhéique plane;
 - un érythème interfolliculaire marqué, des follicules hyperkératosiques de taille variable, des "rosettes" et des squames en faveur d'une kératose actinique.
- Il faut ensuite rechercher les signes évocateurs de **mélanome** :
 - des images d'invasion des gaines pilaires : cercles irréguliers ou incomplets, images "en bague à chaton" ;
 - des images de remaniement et d'invasion interfolliculaire : images annulaires et granulaires, images rhomboïdes, obscurcissement total de l'orifice folliculaire ;
 - parfois des signes plus inconstants : obscurcissement global de la lésion en dermoscopie ou un aspect vasculaire différent au sein de la lésion.
- En l'absence des uns et des autres, on parlera de **lésion indéterminée** et on pourra avoir recours à la biopsie, à la surveillance en dermoscopie numérique ou, si possible, à la microscopie confocale.
- Les signes dermoscopiques associés à la régression histologique (granulations grises et dépigmentation pseudo-cicatricielle) ne sont spécifiques d'aucun des 3 diagnostics et, devant des images annulaires et granulaires isolées, il s'agira aussi d'une **lésion indéterminée** et on aura également recours à la biopsie, à la surveillance en dermoscopie numérique ou, si possible, à la microscopie confocale.
- Le **mélanome lentigineux extra-facial** partage avec le LMM les signes liés à la régression mais, à des stades plus précoces, on cherchera des polygones, voire une dépigmentation du fond des plis cutanés.

Fiche pratique

Les lésions régressives

Les images dermoscopiques associées à la régression histologique sont :

- la dépigmentation pseudo-cicatricielle qui associe des plages dépigmentées (soit plus pâles ou aussi pâles que la peau à l’entour de la lésion) et des lignes blanches brillantes (ou “chrysalides”) qui ne sont visibles qu’en lumière polarisée. Elle correspond histologiquement à une disparition des cellules pigmentées et à un fibrose dermique post-inflammatoire ;
- les granulations grises (ou *peppering*) qui correspondent aux mélanophages et qui se disposent, sur le visage, dans les espaces interfolliculaires, créant des images annulaires et granulaires.

Cette régression histologique, liée à la réponse immunitaire de l’hôte, n’est pas spécifique d’un diagnostic ou d’un autre et elle va s’observer :

- au cours du processus de remaniement anatomique du mélanome de Dubreuilh par la réaction inflammatoire de la stroma-réaction ;
- lors des phénomènes inflammatoires de régression des kératoses actiniques qui, du fait de la disposition anatomique jonctionnelle de l’infiltrat lymphocytaire, rappelant le lichen plan, sont dénommées “kératoses actiniques lichénoïdes” ;
- lors de la disparition volontiers traumatique (spontanée ou médicale par application d’azote liquide par exemple)

des lentigos actiniques et kératoses séborrhéiques.

Ainsi, certaines images dermoscopiques annulaires granulaires isolées peuvent être totalement indéterminées quant à leur étiologie. On considérera volontiers le diagnostic de lentigo actinique (**fig. 27**), de mélanome (**fig. 12**) ou de kératose actinique lichénoïde pigmentée (**fig. 26**) en cas de persistance, dans une zone de la lésion, d’un fragment sémiologiquement caractéristique de l’une de ces étiologies.

On évoquera une kératose actinique lichénoïde si l’interrogatoire retrouve la présence précessive d’une lésion



Fig. 27.

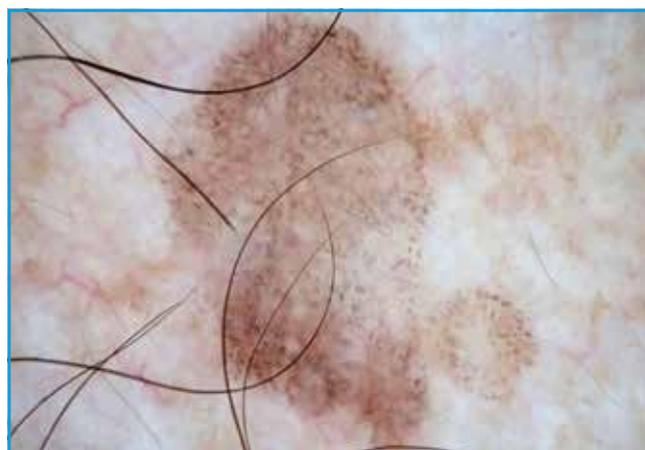


Fig. 28.

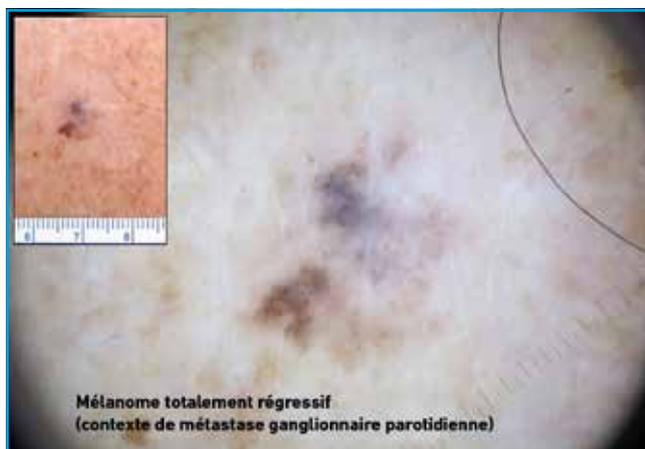


Fig. 29.



Fig. 30.



Fig. 31.



Fig. 32.

rugueuse et de l'apparition d'une inflammation localisée parfois accompagnée de prurit. On évoquera plutôt un lentigo actinique régressif en cas de limites nettes (**fig. 28**).

Enfin, il faudra suspecter un mélanome régressif si les images annulaires granulaires sont accompagnées d'une dépigmentation pseudo-cicatricielle (**fig. 29**).

Toutefois, les cas douteux sont nombreux et la biopsie ou, bien mieux, la microscopie confocale et/ou la surveillance en dermoscopie numérique (**fig. 30**: kératose actinique lichénoïde ayant quasiment disparu à M6) sont parfois nécessaires pour trancher entre ces différentes hypothèses.

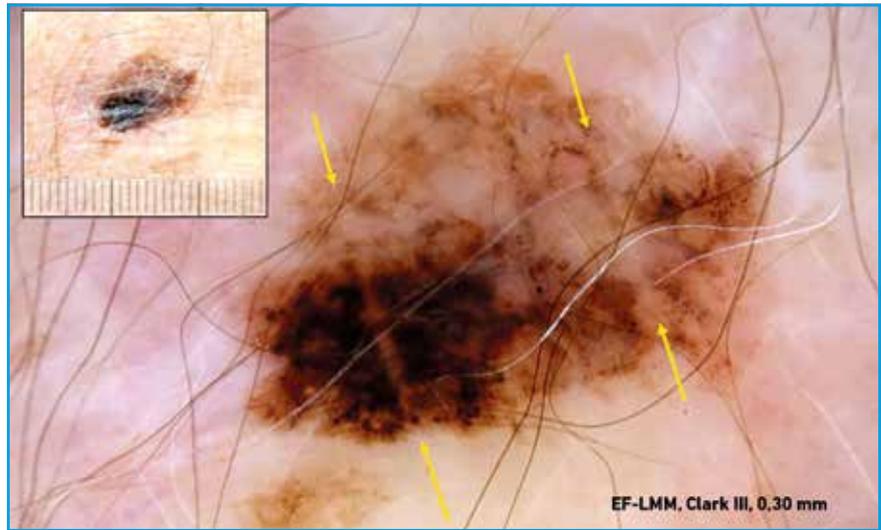


Fig. 33.

FotoFinder[®]
La référence mondiale en imagerie cutanée

www.fotofinder.fr



Fiche pratique

Cas particulier du mélanome lentigineux extra-facial

Le mélanome lentigineux existe sur les muqueuses (MLM), sur les extrémités et les ongles (ALM), et sur le visage et le cuir chevelu (mélanome de Dubreuilh ou LMM). Toutefois, en peau extra-faciale chroniquement insolaée (décolleté, avant-bras et jambes), certains mélanomes sont également de type lentigineux et leur histoire naturelle, leur épidémiologie, leur histologie et bien souvent leur profil

génotypique les rapprochent beaucoup du mélanome de Dubreuilh. On parle volontiers dans ce cas de mélanome lentigineux extra-facial (EF-LMM).

Sur le plan dermoscopique, ils partagent avec le mélanome de Dubreuilh la sémiologie liée à la régression (granulation et dépigmentation pseudo-cicatricielle) dans les formes anciennes (**fig. 31**) mais au stade précoce deux signes dermoscopiques évocateurs ont été décrits dans ces lésions :

- la présence de polygones qui est le signe le plus évocateur (**fig. 32**);
- la dépigmentation du fond des ridules et plis cutanés (**fig. 33, flèches jaunes**) qui serait plus inconstante et moins spécifique.

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

Le nouveau portail de Performances Médicales

www.performances-medicales.com

performances médicales QUI SOMMES-NOUS NOS REVUES NOS ÉDITIONS SPÉCIALES NOS CONGRÈS

Mon patient porte plainte : que faire ?
Par C. Decroix

RÉALITÉS DERMATOLOGIQUES | REVUES GÉNÉRALES

réalités n° 330 CARDILOGIQUES
réalités n° 334 PÉDIATRIQUES
réalités n° 286 OPHTALMOLOGIQUES
réalités n° 37 CHIRURGIE PLASTIQUE

ACCÉDER AU SITE ACCÉDER AU SITE ACCÉDER AU SITE ACCÉDER AU SITE

S'ABONNER À LA VERSION PAPIER S'ABONNER À LA VERSION PAPIER S'ABONNER À LA VERSION PAPIER S'ABONNER À LA VERSION PAPIER

réalités n° 333 GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE
réalités n° 275 DERMATOLOGIE VÉNÉROLOGIE
réalités n° 273 OPHTALMOLOGIQUES
réalités n° 285 OPHTALMOLOGIQUES

Un accès à tous nos sites de spécialités à partir d'une seule et même inscription.

Revue générale

Les multiples facettes cutanées des lupus érythémateux

RÉSUMÉ : Environ 75 à 80 % des patients suivis pour un lupus érythémateux (LE) vont développer une atteinte cutanée au cours de la maladie. La reconnaissance des différentes atteintes du LE est essentielle car l'association avec une atteinte systémique, le risque cicatriciel, les pathologies associées (en particulier le syndrome des antiphospholipides) nécessitent des prises en charge spécifiques. Dans cet article, nous décrirons les différentes atteintes cutanées spécifiques et non spécifiques du LE et détaillerons la prise en charge thérapeutique de ces patients.



F. CHASSET

Faculté de Médecine, Sorbonne Université, AP-HP ;
Service de Dermatologie et Allergologie,
Hôpital Tenon, PARIS.

Le lupus érythémateux (LE) est une maladie auto-immune caractérisée par une dysfonction du système immunitaire inné et acquis aboutissant à la production d'auto-anticorps pathogènes (auto-Ac). Les auto-Ac sont dirigés contre les composants des noyaux cellulaires et sont responsables d'une inflammation chronique non spécifique d'organe. L'atteinte cutanée est fréquente puisqu'environ 75 à 80 % des patients développeront une atteinte cutanée spécifique (LEC). Par ailleurs, l'atteinte cutanée représente le symptôme initial du LE dans 20 % des cas environ. L'incidence du LEC est d'environ 4/100 000 avec un ratio femme/homme de 3/1.

Dans la classification de Gilliam [1], les lésions cutanées du LE sont classées en lésions spécifiques et non spécifiques. Théoriquement, les lésions spécifiques sont caractérisées par une atteinte de l'interface de la jonction dermo-épidermique, en fait non spécifique car observée dans d'autres maladies (telles que la dermatomyosite, les toxidermies, la réaction du greffon contre l'hôte) et inconstante car absente dans certains lupus *tumidus* ou profonds. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histologiques.

La reconnaissance des sous-types de LEC est importante en raison d'un pourcentage différent entre ces sous-types d'association avec un LE systémique (LES). De plus, certains sous-types sont associés à des lésions cicatricielles majeures comme le lupus discoïde et la panniculite lupique qui ont un fort retentissement sur la qualité de vie et nécessitent une prise en charge thérapeutique urgente. Dans cet article, nous détaillerons les différents sous-types de LEC, les lésions non spécifiques ainsi que la prise en charge thérapeutique du LEC.

Les lésions spécifiques du LEC

Actuellement, les sous-types de LEC sont divisés en lupus cutané aigu, subaigu, chronique (lupus discoïde, lupus à type de panniculite/lupus profond, lupus engelure) et intermittent/tumidus [2]. Le **tableau 1** résume les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et immunologiques des différents sous-types de LEC. Il est important de noter que près d'un tiers des patients a plusieurs sous-types de LEC en même temps [3].

1. Le lupus érythémateux cutané aigu

Cliniquement, les lésions de lupus érythémateux cutané aigu (LECA) sont

Revue générale

Paramètres	Lupus cutané aigu	Lupus cutané subaigu	Lupus cutané discoïde	Lupus à type d'engelure	Lupus à type de panniculite	Lupus tumidus
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> Localisé : lésions œdémateuses mal limitées en aile de papillon du visage Diffus : atteinte zones photo-exposées dont des mains avec respect de la zone interarticulaire Ulcération buccales, nasales 	<ul style="list-style-type: none"> Plaques psoriasiformes (15-59 %) Lésions annulaires (17-97 %) Zones photo-exposées : tronc, bras, mains > LED Lésions muqueuses > LED Pas d'infiltration ++ Pas de cicatrice ++ Séquelles pigmentaires ± 	<ul style="list-style-type: none"> Plaques érythémato-squameuses Localisé : visage, cuir chevelu, oreilles Diffus (39-53 %) Infiltration cutanée Tropisme folliculaire Télangiectasies Atrophie ++ Cicatrices ++ Lésions de lichen buccal 	<ul style="list-style-type: none"> Lésions papuleuses souvent violacées et ulcérées Doigts,orteils+++ coudes, genoux, oreilles Aggravé par le froid mais persiste au-delà de la période froide 	<ul style="list-style-type: none"> Nodules fermes infiltrés des joues, des fesses, des membres supérieurs 1 à 5 cm de diamètre Calculations 30 % Lipoatrophie secondaire 	<ul style="list-style-type: none"> Papules ou plaques œdémateuses Pas de composante épidermique Lésions annulaires (20 % des cas) Zones photo-exposées 60-70 % visage, membres supérieurs, tronc
Photosensibilité	60 % des cas	65 % des cas	45-58 % des cas	40 % des cas	40 % des cas	60-72 % des cas
Caractéristiques histologiques	<ul style="list-style-type: none"> Dégénérescence importante de JDE Faible infiltrat lymphocytaire dermique Œdème derme superficiel 	<ul style="list-style-type: none"> Dégénérescence importante de JDE Pas d'épaississement MB Infiltrat lymphocytaire dermique modéré et superficiel Homogénéisation du derme papillaire Hyper/orthokératose souvent discrète 	<ul style="list-style-type: none"> Dégénérescence importante de JDE Épaississement MB Infiltrat lymphocytaire dermique +++ et profond Hyper/orthokératose ++ Infiltrat pérfolliculaire et périvasculaire 	<ul style="list-style-type: none"> Dégénérescence JDE inconstante Atrophie épidermique rare Hyperkératose/acanthose faible Infiltrat périsudoral moins important que les engelures classiques 	<ul style="list-style-type: none"> Nécrose hyaline du tissu adipeux Agrégats lymphocytaires Hypodermite septale et lobulaire Vasculite lymphocytaire Calcifications 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de dégénérescence de JDE Moins d'hyperkératose et d'atrophie épidermique que LED et LECS Pas/peu d'altération des follicules pileux Infiltrat lymphocytaire dermique périvasculaire et périannexiel Dépôts de mucine abondants
IFD	57,6-95 % PL/50,9-75 % PNL	50-100 % PL/ 30-100 % PNL IgG dans tout l'épiderme	44-75 % PL/ 28,6 % PNL Dépôts IgG à la JDE	42-100 PL/NA Dépôts IgG et IgM à la JDE	70 % PL/NA Dépôts IgM à la JDE	0-50 % PM/NA Dépôts IgG et IgM à JDE
Association LES	90-95 %	50-62 %	10-42 %	20-65 %	12-36 %	0-20 %
Auto-Ac/ HLA	AAN 80,8 % SSA 47 % Anti-DN 32-80 %	AAN 73,6 % SSA 72 % HLA-DR3 ++ Anti-ADN 11-20%	AAN 53,6 % SSA 22 % Anti-ADN 4-18 %	AAN 35-66 % SSA ±	AAN 12-30 %	AAN 36 % SSA 17,9 %, anti-ADN 3 %

JDE : jonction dermo-épidermique ; LED : lupus érythémateux disséminé ; LECS : lupus érythémateux cutané subaigu ; MB : membrane basale ; AAN : anticorps anti-nucléaires.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, histologiques et immunologiques des différents sous-types de LEC.

SOOLANTRA®

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

Se révéler maintenant

- Soolantra 10 mg/g Crème
- 1 application par jour⁽¹⁾
- Conditionnements 30 gr et 15 gr



soolantra®
(IVERMECTINE) 10 mg/g CRÈME

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

Mentions légales disponibles sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

18/07/6944281/PM/001 - S00061F

I Revues générales



Fig. 1 : Lupus aigu.

caractérisées par un érythème localisé œdémateux et mal limité du visage prédominant à la partie centrale, respectant le sillon nasogénien, appelé *rash* malaire ou éruption en aile de papillon (fig. 1). En fait, toutes les lésions des différents types de LEC peuvent avoir cette disposition en aile de papillon, en aucun cas spécifique du LECA. Les lésions peuvent évoluer vers des lésions eczématiformes, voire bulleuses.

Il existe également une forme généralisée dont les lésions prédominent sur les zones photo-exposées avec une atteinte évocatrice du dos des mains respectant les zones articulaires. Il existe souvent une atteinte muqueuse, en particulier des ulcérations buccales ou nasales et également souvent une alopecie diffuse non cicatricielle. Les lésions cutanées peuvent être transitoires et durer de quelques jours à quelques semaines. La photosensibilité est fréquente. La reconnaissance de ce sous-type est importante car l'association à un LES est retrouvée dans plus de 90-95 % des cas.

2. Le lupus érythémateux cutané subaigu

Le lupus érythémateux cutané subaigu (LECS), individualisé en 1977 par Gilliam, comporte deux types de lésions cutanées principales :



Fig. 2 : Lupus subaigu annulaire.



Fig. 3 : Lupus subaigu psoriasiforme.

- des lésions annulaires, polycycliques (fig. 2) avec une bordure érythémato-squameuse, vésiculo-croûteuse ou papuleuse, dont le centre est souvent hypopigmenté avec des zones télangiectasiques ;
- des lésions psoriasiformes en plaques érythémato-squameuses (fig. 3).

L'évolution se fait vers la régression plus ou moins rapide sans atrophie ni cicatrice séquellaire contrairement au lupus discoïde mais des troubles pigmentaires à type d'hypopigmentation ou d'hyperpigmentation sont fréquents. Les lésions sont souvent globalement symétriques, touchant fréquemment les zones photo-exposées, prédominant nettement dans la moitié supérieure du corps. La photosensibilité est retrouvée dans plus de 60 % des cas. Le LECS est associé à

un LES dans 50-62 % des cas, l'atteinte systémique étant généralement modérée avec de rares atteintes neurologiques ou rénales sévères.

3. Le lupus érythémateux chronique

● Le lupus érythémateux discoïde

Les lésions de lupus érythémateux discoïde (LECD) sont classiquement des plaques érythémateuses, bien limitées avec une bordure, souvent télangiectasiques, associant des squames plus ou moins épaisses ayant un tropisme folliculaire. Il existe une évolution cicatricielle et atrophique souvent dépigmentée et poikilodermique mais également parfois hyperpigmentée. L'atteinte du visage est retrouvée dans environ 90 % des cas avec une alopecie cicatricielle inflammatoire dans environ 50 % des cas (fig. 4). L'atteinte des oreilles, classique, présente dans près de 50 % des cas, est un bon indice pour retenir le diagnostic. Le LECD localisé au visage et au cou est le plus fréquent (environ 60 %) ; le LECD disséminé avec une atteinte du tronc et des membres est plus rare (environ 40 %) et plus fréquemment associé à un LES. L'association



Fig. 4 : Alopecie cicatricielle du lupus discoïde.

à un LES est plus faible qu'avec le LECA et le LECS, estimée entre 10 et 42 %. Les patients avec un LECD isolé évoluant depuis plusieurs années ne développent quasiment jamais un LES.

● Le lupus à type de panniculite ou lupus profond

Le lupus à type de panniculite ou lupus profond se présente cliniquement sous forme de nodules sous-cutanés, dermiques, infiltrés, prédominant sur le tiers supérieur des bras, les joues, les fesses. Les nodules mesurent classiquement entre 1 et 5 cm. Ils s'ulcèrent dans environ 30 % des cas et l'évolution est celle d'une lipoatrophie secondaire (fig. 5) et/ou de calcifications sous-cutanées pouvant aider à faire le diagnostic rétrospectivement. Sur le plan histologique, des critères diagnostiques ont été proposés, associant une nécrose hyaline du tissu adipeux, la présence d'agrégats lymphocytaires, une hypodermite septale et lobulaire, une vasculite lymphocytaire et des calcifications. L'association à un LES est relativement rare, estimée entre 12 et 36 %.



Fig. 5 : Panniculite lupique.

● Le lupus à type d'engelure

Le lupus à type d'engelure se caractérise par sa topographie évocatrice avec une atteinte prédominante aux extrémités des mains (fig. 6) et des pieds mais pouvant également toucher le nez, les coudes et les genoux. Les lésions sont violacées avec une évolution hyperkératosique voire verruqueuse, souvent ulcérées. Les lésions de lupus engelure s'associent à un LECD dans près de 50 % des cas, pouvant être confondues avec lui. La présence de lésions atrophiques et d'une onychopathie est en faveur du LECD. La distinction entre lupus engelure et engelure classique est difficile. Cliniquement, le lupus à type d'engelure persiste au-delà de la saison froide. Histologiquement, un faible infiltrat périvasculaire est davantage en faveur d'un lupus engelure que d'une engelure classique [4]. L'association au LES est variable, estimée entre 17,6 et 66 % des cas selon les séries.



Fig. 6 : Lupus engelure.

4. Le lupus tumidus ou érythémateux cutané intermittent

Le lupus *tumidus* était initialement classé au sein des lupus chroniques. Il a été individualisé secondairement en raison de son évolution saisonnière et de son extrême photosensibilité, sa guérison sans séquelle cicatricielle et sa faible association avec un LES [5]. Cliniquement, les lésions se présentent sous la forme de papules ou de plaques œdémateuses sans composante épidermique (fig. 7). Les lésions peuvent être



Fig. 7 : Lupus *tumidus*.

annulaires dans environ 20 % des cas, prédominant sur les zones photo-exposées (visage, membres supérieurs et tronc dans 70 % des cas).

Histologiquement, il n'y a pas de dermite d'interface dans la grande majorité des cas. L'atteinte des follicules pileux est faible ; l'infiltrat lymphocytaire est principalement périvasculaire et périannexiel. Enfin, les lésions de *lupus tumidus* sont caractérisées par des dépôts de mucine importants. Différentes entités individualisées du lupus *tumidus* – en particulier l'infiltrat lymphocytaire de Jessner-Kanof, la mucine érythémateuse réticulée, la mucinose papuleuse du lupus – font partie du même spectre de lésions et sont regroupées par certains auteurs sous le terme de lupus dermique.

Les lésions non spécifiques du LEC

1. Lésions vasculaires

Il existe de façon non spécifique un acrosyndrome fréquent dans le LES avec une prévalence de syndrome de Raynaud estimée entre 10 et 45 %. En dehors de cet acrosyndrome non spécifique, les lésions vasculaires doivent faire rechercher une vascularite ou une vasculopathie thrombotique. La vascularite des petits vaisseaux est rare dans le LE et sa prévalence est probablement surestimée. Elle est souvent évoquée devant des lésions distales violacées ou nécrotiques mais une

I Revues générales

étude sur 50 LES avec lésions des mains biopsiées a montré que la fréquence de la vascularite était uniquement de 4 % [6]. Une vascularite est plus fréquente en cas d'association du LES à un syndrome de Sjögren, en particulier en cas de présence de cryoglobulinémie.

Par ailleurs, devant des lésions urticariennes chez un patient lupique, en particulier si elles sont fixes, le diagnostic de vascularite urticarienne doit être évoqué, souvent associé à des anticorps anti-C1q. Des lésions urticariennes dans le LE peuvent également correspondre à une urticaire classique observée jusque chez 13 % des patients LES, ou une urticaire neutrophilique.

En pratique, les lésions vasculaires sont plus souvent le reflet d'une vasculopathie thrombosante, en particulier le syndrome des antiphospholipides (SAPL). En effet, entre 30 et 50 % des patients LES ont des anticorps antiphospholipides et ces patients ont un risque d'événements thromboemboliques veineux ou artériels ou de troubles obstétricaux. Les signes cliniques dermatologiques évocateurs de SAPL sont le livédo ramifié (**fig. 8**), habituellement diffus, non infiltré, à mailles fines non fermées, formant des cercles incomplets, associé au phénotype artériel du SAPL, mais aussi les ulcères ou les nécroses cutanées extensives, l'anéto-dermie, les phlébites superficielles, les lésions d'atrophie blanche ou de pseudo-maladie de Degos et les hémorragies en flammèche périunguéales. Ces lésions imposent la réalisation d'un bilan biologique recherchant un anticoagulant cir-



Fig. 8 : Livedo ramifié.

culant lupique, des Ac anti-cardiolipines et anti-β2-GP1 qui doivent être recherchés annuellement dans le LES.

2. Lésions non vasculaires

Parmi les lésions non spécifiques associées au LE, on note les dermatoses neutrophiliques. Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle important dans la physiopathologie du LE et sont impliqués en particulier dans l'atteinte rénale de la maladie. Le lupus bulleux (**fig. 9**) est l'atteinte neutrophilique la plus spécifique du LE. Il se manifeste cliniquement par des bulles ou des vésiculo-bulles, parfois regroupées en bouquets, apparaissant en peau saine sur les zones exposées et non exposées. Contrairement à l'épidermolyse bulleuse acquise, les lésions disparaissent sans cicatrice ni grains de milium.

Histologiquement, il s'agit de bulles sous-épidermiques avec un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et souvent une vascularite leucocytoclasique dermique. L'immunofluorescence directe est généralement positive avec des dépôts d'IgG ou IgM et d'IgA à la jonction dermo-épidermique. Biologiquement, il est possible de détecter des Ac anticollagène VII en ELISA ou en Western Blot. Le lupus bulleux est extrêmement sensible à la disulone.

Parmi les autres dermatoses neutrophiliques associées au LE, on note la pustulose amicrobienne des plis de



Fig. 9 : Lupus bulleux.



Fig. 10 : Pustulose amicrobienne des plis.



Fig. 11 : Kikuchi cutané.

flexion (**fig. 10**) – décrite initialement en 1991 comme associée au LE mais qui l'est également à de nombreuses autres maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires – la dermatose urticarienne neutrophilique, le syndrome de Sweet et le *Pyoderma gangrenosum* qui peuvent aussi être associés au LE.

Parmi les autres lésions non spécifiques, notons l'alopecie diffuse contemporaine des poussées lupiques correspondant à un effluvium télogène, les calcifications sous-cutanées (beaucoup plus rares dans le LE que dans la dermatomyosite) ou la sclérodermie correspondant souvent à des séquelles de panniculite lupique.

Enfin, nous souhaitons insister sur la maladie de Kikuchi-Fujimoto cutanée (**fig. 11**). Les lésions de Kikuchi cutané

POINTS FORTS

- La reconnaissance des sous-types cutanés du LE est importante du fait du pourcentage d'association à une atteinte systémique quasi constante dans le LE aigu et extrêmement rare dans le lupus *tumidus*.
- La reconnaissance du LE discoïde et de la panniculite lupique est nécessaire en raison de l'évolution cicatricielle qui nécessite une prise en charge urgente.
- Un lupus engelure doit être évoqué devant des lésions évocatrices d'engelure persistant au-delà de la saison froide. En anatomopathologie, un faible infiltrat pérисudoral est en faveur d'un lupus engelure par rapport à une engelure classique.
- La présence d'un livédo ramifié, d'une anétodermie, de lésion nécrotique ou d'atrophie blanche doivent faire rechercher un syndrome des antiphospholipides associé au lupus.
- La photoprotection est nécessaire dans le lupus et comprend une photoprotection vestimentaire et chimique. La supplémentation en vitamine D a une action photoprotectrice.
- Les antipaludéens de synthèse (APS) sont la 1^{re} ligne de traitement systémique du LE cutané et sont efficaces chez 2/3 des patients. En cas d'échec, le dosage sanguin permet d'évaluer l'adhésion thérapeutique et/ou d'adapter la dose. Le changement de l'hydroxychloroquine vers la chloroquine est une alternative thérapeutique en particulier en cas de mauvaise tolérance du premier APS.
- La surveillance ophtalmologique des APS doit être réalisée la 1^{re} année puis tous les ans après 5 ans de prise. Elle comporte un fond d'œil, un champ visuel central automatisé (10-2) et si possible une tomographie par cohérence optique en domaine spectral (SD-OCT).

se présentent histologiquement sous forme d'un infiltrat lympho-histiocytaire associé à des débris nucléaires ; une dermatite d'interface est fréquente. Les lésions sont cliniquement extrêmement polymorphes, associant des lésions papulo-nodulaires, un érythème diffus mais également des engelures, des lésions papulo-vésiculeuses, des lésions annulaires, des folliculites ou pseudo-folliculites. Les lésions de Kikuchi cutané s'associent fréquemment à des lésions de LEC et certains auteurs proposent qu'elles soient regroupées au sein du spectre des lésions de LEC.

Prise en charge thérapeutique du LEC

1. Mesures préventives

La photoprotection doit être encouragée dans la prise en charge du LEC, en particulier en cas de photosensibilité à l'interrogatoire, de lupus subaigu et de lupus *tumidus*. Il faut associer si possible une photoprotection vestimentaire et par crème solaire en privilégiant les indices SPF 50+ avec une quantité d'environ 2 mg/cm². La supplémentation en vitamine D est indispensable en raison

de son rôle photoprotecteur [7] et de sa possible efficacité sur l'activité du LEC. L'arrêt du tabac est essentiel. En effet, les LEC des fumeurs sont plus sévères et le tabac inhibe l'activité des antipaludéens de synthèse (APS). De plus, un médicament inducteur doit être suspecté en cas de lupus subaigu, en particulier chez le sujet âgé.

2. Traitements topiques

Les dermocorticoïdes sont efficaces dans le lupus cutané. Du fait de leurs effets secondaires avec risque d'augmentation de l'atrophie cutanée, les dermocorticoïdes sont à éviter sur de longues périodes (> 3-6 semaines), surtout sur le visage. L'utilisation du tacrolimus topique à 0,1 % matin et soir est recommandée dans le LEC, notamment sur le visage. La tolérance est souvent difficile au début du traitement en raison de brûlures cutanées qui s'atténuent spontanément. Dans notre expérience, l'utilisation d'aspirine 500 mg × 2/j 30 minutes avant l'application pendant 1 semaine améliore la tolérance. Les rétinoïdes topiques ont montré leur efficacité dans les lupus discoïdes hyperkératosiques dans des cas cliniques.

3. Antipaludéens de synthèse

Les APS sont les traitements systémiques de 1^{re} intention du LEC. Ils sont efficaces dans le LEC dans environ 2/3 des cas en fonction des sous-types de LEC [8]. En pratique courante, deux APS sont disponibles en France : l'hydroxychloroquine (HCQ) et la chloroquine (CQ). Le risque de maculopathie semble apparaître au-delà de 5 mg/kg de poids réel d'HCQ et de 2,3 mg/kg de chloroquine ; néanmoins une dose fixe de 400 mg d'HCQ et de 250 mg/j en dehors des poids extrêmes est acceptable en pratique courante.

L'efficacité des APS est évaluée entre 6 semaines et 3 mois. En cas d'inefficacité, le dosage sanguin d'HCQ permet d'évaluer la non-adhésion si < 200 ng/mL.

I Revues générales

Par ailleurs, un dosage > 750 ng/mL est associé à une meilleure réponse thérapeutique [9]. En cas d'échec d'une 1^{re} ligne d'APS, le *switch* de l'HCQ vers la CQ ou inversement permet en cas d'inefficacité une amélioration dans plus de 50 % des cas, mais cette amélioration est le plus souvent transitoire [10]. En cas de mauvaise tolérance d'un premier APS, le second est bien toléré dans plus de 2/3 des cas. L'ajout de mépacrine à l'HCQ ou à la CQ est efficace dans environ 2/3 des cas mais ce traitement n'est pas disponible en France. Le bilan ophtalmologique doit être réalisé la 1^{re} année puis tous les ans après 5 ans et doit comporter un fond d'œil, un champ visuel central automatisé (10-2) et un examen objectif, en particulier la SD-OCT, l'électrorétinogramme multifocal ou le cliché en autofluorescence du fond d'œil [11].

4. Traitement de 2^e et 3^e lignes

Des recommandations européennes sur la prise en charge thérapeutique du LEC ont récemment été publiées [12]. En cas d'échec des APS, le méthotrexate, la disulone et l'acitrétine sont recommandés en 2^e ligne de traitement.

La disulone est recommandée en 1^{re} ligne en cas de lupus bulleux neutrophilique et l'acitrétine semble plus efficace dans le lupus discoïde hyperkératosique.

Le thalidomide est probablement le traitement le plus efficace dans le LEC avec un taux de réponse partielle d'environ 90 % quels que soient les sous-types de LEC, néanmoins son efficacité

est contrebalancée par le risque d'effets indésirables, en particulier les neuropathies périphériques et les événements thromboemboliques.

Le lenalidomide a montré d'excellents résultats dans des séries de cas [13]. Aucun cas de nouvelles neuropathies ou d'aggravations de neuropathie n'a été rapporté avec ce médicament à la dose de 5 mg/j. Néanmoins, il n'a pas d'AMM dans cette indication et sa prescription est réservée aux hématologues.

BIBLIOGRAPHIE

- GILLIAM JN, SONTHEIMER RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*, 1981;4:471-475.
- KUHN A, LANDMANN A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 2014;48:49:14-19.
- BIAZAR C, SIGGES J, PATSINAKIDIS N *et al*. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*, 2013; 12:444-454.
- VIGUIER M, PINQUIER L, CAVELIER-BALLOY B *et al*. Clinical and histopathologic features and immunologic variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*, 2001;80:180-188.
- KUHN A, RICHTER-HINTZ D, OSLISLO C *et al*. Lupus erythematosus tumidus—a neglected subset of cutaneous Lupus erythematosus: report of 40 cases. *Arch Dermatol*, 2000;136:1033-1041.
- BOUAZIZ JD, BARETE S, LE PELLETIER F *et al*. Cutaneous lesions of the digits in systemic lupus erythematosus: 50 cases. *Lupus*, 2007;16:163-167.
- SCOTT JF, DAS LM, AHSANUDDIN S *et al*. Oral Vitamin D Rapidly Attenuates Inflammation from Sunburn: An Interventional Study. *J Invest Dermatol*, 2017;137:2078-2086.
- CHASSET F, BOUAZIZ J-D, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al*. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2017;177:188-196.
- CHASSET F, ARNAUD L, COSTEDOAT-CHALUMEAU N *et al*. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:693-699.e3.
- CHASSET F, ARNAUD L, JACHET M *et al*. Changing antimalarial agents after inefficacy or intolerance in patients with cutaneous lupus erythematosus: A multicenter observational study. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:107-114.e1.
- MARMOR MF, KELLNER U, LAI TYY *et al*. American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*, 2016;123:1386-1394.
- KUHN A, ABERER E, BATA-CSÖRGÖ Z *et al*. S2k Guideline for Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:389-404.
- FENNIRA F, CHASSET F, SOUBRIER M *et al*. Lenalidomide for refractory chronic and subacute cutaneous lupus erythematosus: 16 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1248-1251.

L'auteur ne rapporte pas de conflit d'intérêt dans le cadre de cet article mais a participé à un *advisory board* pour GSK et Celgene dans le cadre du lupus cutané.

Revue générale

Le paysage des maladies bulleuses auto-immunes a-t-il changé ?

RÉSUMÉ : Les maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) regroupent les maladies bulleuses jonctionnelles et les pemphigus. Certaines sont rares comme les pemphigoïdes des muqueuses (PM) et les pemphigus, d'autres de plus en plus fréquentes comme la pemphigoïde bulleuse (PB). Toutes sont source de défis passionnants pour le dermatologue heureusement soutenus par une recherche clinique et fondamentale très dynamique.

Ainsi, en matière diagnostique, la démarche se fonde toujours sur une analyse clinique rigoureuse mais de mieux en mieux codifiée, complétée par des examens paracliniques en constante évolution. En matière thérapeutique, l'éventail des possibilités s'est considérablement élargi ces dernières années, permettant des prises en charge plus efficaces, moins iatrogènes et mieux adaptées au profil particulier de chaque patient.



M. ALEXANDRE

Centre de référence des Maladies bulleuses Auto-Immunes,
Service de Dermatologie,
Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

Le paysage des maladies bulleuses auto-immunes (MBAI) s'est beaucoup modifié ces dernières années. Les immenses progrès de la recherche dans le domaine de l'immunologie ont abouti à des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie, à la mise au point de nouveaux tests diagnostiques et ont permis l'utilisation de traitements innovants.

Alors même qu'il s'agit de maladies rares, le dynamisme du "groupe Bulle" de la Société Française de Dermatologie, des centres de référence maladies rares (CRMR) français pour les MBAI, de l'*European Task force for Auto-Immune Bullous Diseases (AIBD)* et de l'*International Bullous Diseases Group*, a permis de conduire des études épidémiologiques de qualité et des essais cliniques d'envergure. À cet égard, le rôle des CRMR français a été crucial.

Nous balayerons ici les plus grands bouleversements dans le domaine des MBAI ces dernières années.

Une épidémiologie en évolution

1. Une "épidémie" de pemphigoïdes bulleuses

On assiste à une augmentation spectaculaire de l'incidence de la pemphigoïde bulleuse (PB) (fig. 1) avec actuellement



Fig. 1 : Pemphigoïde bulleuse typique : placards urticariens, bulles tendues et érosions post-bulleuses chez un sujet âgé.

Revue générale

1. Âge > 70 ans
2. Absence de cicatrice atrophique
3. Absence d'atteinte muqueuse
4. Pas de prédominance des lésions à la tête et au cou

Devant une MBAI sous-épidermique prouvée en immunofluorescence directe, la présence de 3 de ces 4 critères permet de poser le diagnostic de PB avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 %, rendant inutile la réalisation d'autres examens diagnostiques, en particulier l'immunomicroscopie électronique.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la PB (d'après [3]).

3 fois plus de nouveaux cas qu'il y a 15 ans [1]. Si bien qu'avec 150 à 180 nouveaux cas/an/million d'habitants dans la population des plus de 80 ans désormais, il ne s'agit plus d'une maladie rare. Cette augmentation d'incidence pourrait ne pas être uniquement liée au simple vieillissement de la population, mais aussi à l'augmentation de facteurs que l'on sait statiquement associés à un surrisque de PB (tels que la démence, l'état grabataire, la maladie de Parkinson et les troubles psychiatriques sévères) ainsi qu'à l'usage plus répandu de médicaments potentiellement inducteurs (spironolactone et neuroleptiques), avec un *odds ratio* compris entre 2,19 et 5,25 pour tous ces facteurs [2]. **Rappelons par ailleurs que le diagnostic de PB est clinique**, dont les critères, insuffisamment connus, ont été définis par une étude du "groupe national Bulle" pourtant ancienne (**tableau 1**) [3].

2. Des pemphigoïdes des muqueuses mieux connues mais toujours sous-diagnostiquées

L'incidence des pemphigoïdes des muqueuses (PM) (**fig. 2**) semble rester stable mais il est très probable qu'elles continuent d'être sous-diagnostiquées, trop souvent étiquetées à tort "PB atypiques". En effet, comme pour les PB, leur définition est clinique : **MBAI sous-épithéliales affectant les muqueuses de manière prédominante**. Elles sont le principal diagnostic différentiel de la PB et doivent être évoquées



Fig. 2 : Atteinte buccale d'une pemphigoïde des muqueuses: érythème des gencives et érosions post-bulleuses arrondies.

lorsque les critères diagnostiques de la PB ne sont pas remplis.

Les atteintes muqueuses au cours des PM sont désormais mieux caractérisées. Une surreprésentation des publications ophtalmologiques a longtemps biaisé l'appréciation de la fréquence de l'atteinte oculaire, pourtant loin d'être systématique (**fig. 3**) [4].

La laminine 332 (ex-laminine 5) est retrouvée comme antigène cible dans 20 à 25 % des PM et semble associée à des phénotypes cliniques de sévérité plus grande, notamment ORL [5, 6]. Son association à la présence d'une néoplasie,

auparavant classique, est très fortement remise en cause par des publications plus récentes [5].

3. L'épidermolyse bulleuse acquise plus fréquente chez les patients à peau noire

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) (**fig. 4**) est non seulement plus fréquente chez les patients à peau noire, mais c'est aussi la MBAI la plus répandue dans cette population (54 % des cas) [7]. Par ailleurs, chez ces patients, les formes inflammatoires trompeuses, PB-like ou dermatose à IgA linéaire (DIGAL)-like, sont prépondérantes. Un HLA de prédisposition a été identifié dans cette population: le HLA-DQB1*06:02, présent pour 62 % des typages.



Fig. 4 : Épidermolyse bulleuse dans une forme classique sur peau noire: érosion post-bulleuse, cicatrices atrophiques et kystes milliums du dos des mains.

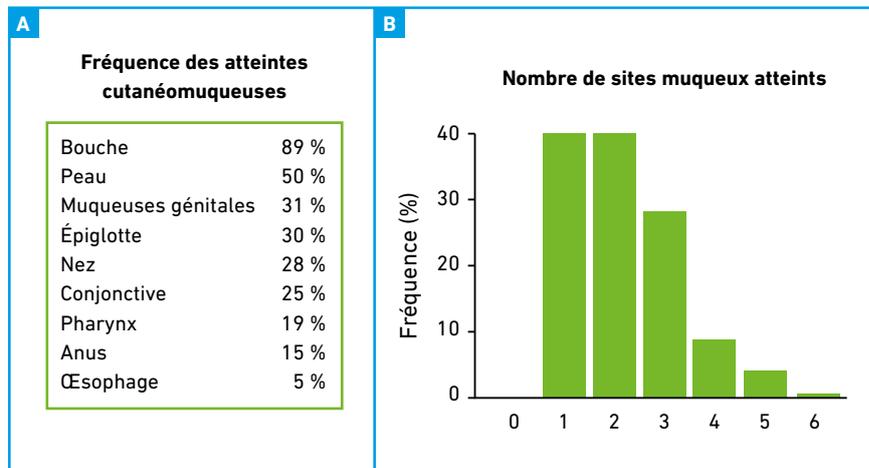


Fig. 3 : Atteintes cutanéomuqueuses au cours des pemphigoïdes des muqueuses (d'après [4]). **A :** Dans ce travail rétrospectif sur 121 pemphigoïdes des muqueuses, l'atteinte d'une ou plusieurs muqueuses sans atteinte cutanée associée concernait la moitié des patients. L'atteinte oculaire ne représentait que 25 % des patients. **B :** Le nombre de sites muqueux atteints variait entre 1 et 5 (médiane = 2). Une forme sévère, définie par une atteinte grave (laryngée, conjonctivale ou œsophagienne) et/ou l'atteinte d'au moins 3 sites, concernait 67 % des patients.

Réalités Thérapeutiques en Dermato-Vénérologie



vous invite à **voir ou revoir**
la retransmission **EN DIFFÉRÉ**
de la **webconférence**

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

Actualités et perspectives
des grands congrès 2018

Avec la
participation de



Dr P.-A.
BECHEREL



Quoi de neuf dans la prise en
charge du psoriasis en 2018 ?
Les 3 publications de l'année



Dr B.
HALIOUA



Quelques études originales dans le psoriasis
Mon tiercé gagnant



Dr Z.
REGUIAÏ



Quels changements dans notre pratique quotidienne
apportent les recommandations françaises dans le psoriasis ?
Les 3 points forts

Cette retransmission est accessible sur le site :

<https://pso2.realites-dermatologiques.com>

▶▶▶ Inscrivez-vous ◀◀◀

La retransmission est strictement réservée au corps médical.

Inscription obligatoire.

Cette webconférence est organisée avec le soutien institutionnel de



I Revues générales

De nouveaux médicaments inducteurs

Devant une MBAI, la recherche d'un potentiel médicament inducteur doit être systématique. La spironolactone, les neuroleptiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sels d'or et les diurétiques thiazidiques sont les plus fréquemment en cause. Dernièrement, le rôle potentiellement inducteur au cours de la PB d'une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, les gliptines (notamment la vildagliptine), a été suggéré par au moins 4 travaux [8]. Il a très récemment été confirmé par la publication d'une étude plus large de "groupe Bulle" de la SFD [9]. Dernièrement, il a été montré que ces gliptines jouaient aussi un rôle inducteur au cours des PM [10].

Par ailleurs, les *case reports* se multiplient concernant des PB et peut-être d'autres MBAI induites par des immunothérapies anticancéreuses anti-PD1 et anti-PD-L1. Des travaux en cours devraient permettre de confirmer ces premiers signaux.

Une standardisation des définitions et des scores de gravité

Concernant la PB [11], les PM [12] et les pemphigus [13], des conférences de consensus ont permis de définir précisément les concepts de contrôle, rémission partielle, rémission complète, rémission complète sous traitement minimum et rechute. Durant la même période ont été validés des scores cliniques de sévérité spécifiques (**tableau II**). Notamment pour le pemphigus, ces scores ont permis d'établir les *cut-off* divisant les patients

en 3 niveaux de gravité : modéré, important, sévère [14]. Ces efforts ont permis d'améliorer la standardisation des études, d'homogénéiser les publications et de mieux codifier la prise en charge thérapeutique.

La PB à P200, une nouvelle entité clinique et immunologique ?

À côté de la PB classique, dont les antigènes cibles des auto-anticorps sont l'antigène BP 180 (ex-BPAG2) et/ou l'antigène BP 230 (ex-BPAG1), il existe une PB dénommée PB à P200 dont l'antigène cible est la chaîne $\gamma 1$ des laminines de poids moléculaire 200 kDa, localisée à l'interface *lamina lucida/lamina densa* au sein de la membrane basale [15].

Cliniquement, cette entité ressemble beaucoup à une PB classique avec quelques formes plus DIGAL ou dermatite herpétiforme (DH)-like, un âge de survenue souvent plus jeune (61 ans en moyenne) et une fréquence de l'atteinte muqueuse qui semble plus importante (20 % contre 8 % dans la PB classique). Une association clinique avec le psoriasis semble avérée, mais retrouvée essentiellement dans les séries japonaises.

Histologiquement, elle se distingue de la PB classique par la fréquence d'un infiltrat à PNN plutôt qu'à PNE. Immunologiquement, les auto-anticorps marquent le versant dermique (plancher) du clivage en immunofluorescence indirecte (IFI) sur peau clivée par le NaCl comme dans une EBA, et non le toit comme dans une PB classique. On détecte une bande à 200 kDa (au lieu de 180 et 230 kDa) en ImmunoBlot. Le traitement reste identique à celui de la PB

avec cependant des difficultés thérapeutiques plus fréquentes.

Nouveaux tests diagnostiques et outils de suivi

L'arsenal d'examen immunologiques ne cesse de s'enrichir. Désormais, **une peau clivée de singe** est commercialisée pour la réalisation des IFI, évitant l'emploi de la peau humaine comme substrat, dont l'utilisation était devenue particulièrement compliquée au plan législatif.

Concernant les pemphigus, l'utilisation des tests **ELISA anti-desmogléine 1 et 3** est devenue courante. Ces tests sont en effet un outil précieux pour préciser le diagnostic de pemphigus vulgaire (ELISA anti-Dsg3 positif \pm anti-Dsg1) et pemphigus superficiel (ELISA Dsg1 positif sans anti-Dsg3) [16] et constituent en outre un très bon outil biologique de suivi des pemphigus, avec un meilleur facteur prédictif de rechute que l'IFI [17].

Concernant les pemphigus paranéoplasiques, un **ELISA anti-envoplakine** est un test plus simple et plus rapide que l'ImmunoBlot classique, possédant une sensibilité de 83 % et une spécificité de 91 % [18]. Il doit être associé à un ImmunoBlot sur périplakine recombinante pour conforter le diagnostic de pemphigus paranéoplasique.

Concernant les **PB**, un **ELISA BP 180 NC-16A** est désormais disponible en routine. Il apporte peu au plan diagnostique (pour mémoire le diagnostic de PB repose sur l'immunofluorescence directe [IFD] et des critères cliniques précisés plus haut et l'ELISA BP180-NC16a peut être positif dans les PM). En revanche, il constitue un outil de suivi des PB mieux corrélé à l'évolution clinique que l'IFI. Surtout, il présente une valeur pronostique du risque de rechute au cours du suivi [19] : idéalement couplé à une IFD en peau antérieurement lésée, il permet de guider la décision d'arrêter ou de poursuivre le traitement

Pemphigoïde bulleuse	<i>Bullous Pemphigoid Disease Area Index</i> (BPDAI)
Pemphigoïde des muqueuses	<i>Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index</i> (MMPDAI)
Pemphigus	<i>Skin Disorder Intensity Score</i> (ABSIS) <i>Pemphigus Disease Area Index</i> (PDAI)

Tableau II : Scores de sévérité dans les maladies bulleuses auto-immunes.

lorsque la rémission sous traitement minimal est atteinte. Notons également que ce test est particulièrement efficient pour le diagnostic et le suivi des pemphigoïdes de la grossesse.

Concernant les EBA, actuellement deux tests **ELISA collagène VII** sont commercialisés, néanmoins si leur spécificité semble bonne, leur sensibilité reste faible (proche de 30 % à 45 %) [20, 21]. Il en va de même pour l'IFI sur cellules transfectées exprimant le collagène VII, appelée **biochip collagène VII**. Ces tests, lorsqu'ils sont positifs, apportent ainsi de forts arguments en faveur du diagnostic d'EBA mais leur négativité ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic.

Pour le diagnostic des MBAI les plus rares, un **ImmunoBlot sur membrane amniotique** a été mis au point, permettant en une seule manipulation (contre 3 auparavant) et avec une très bonne sensibilité de détecter les antigènes épidermiques et dermiques. Ce substrat est particulièrement intéressant pour le diagnostic des PB à P200 et des PM à Lam 332, en l'absence d'ELISA commercialisé [22].

Enfin, une analyse des crénelures de la jonction dermo-épidermique en IFD standard mais à très fort grossissement (*Serration pattern analysis*) a permis à quelques équipes de différencier les EBA/lupus bulleux (aspect en "u") de toutes les autres MBAI (aspect en "n"), PM à Lam 332 incluse. Cette technique prometteuse, mais qui demande des pathologistes entraînés, n'a pas encore été validée à large échelle.

Des avancées thérapeutiques de taille

1. La pemphigoïde bulleuse, vers des traitements adaptés aux comorbidités

L'âge élevé des malades et, par voie de conséquence, l'importance des associations pathologiques (neurologiques,

cardiovasculaires, néoplasiques, métaboliques, respiratoires...) rendent la prise en charge thérapeutique de la PB particulièrement délicate. La corticothérapie (CcT) locale intensive a montré sa moindre iatrogénicité par rapport à la CcT générale [23] mais elle reste une spécificité française. En cas de résistance à la CcT locale (rare, < 5 % des cas), un traitement immunosuppresseur (IS) peut être proposé (méthotrexate, mycophénolate mofétil ou azathioprine) [24]. En cas de dépendance à la CcT locale (fréquente), les mêmes IS peuvent être proposés ainsi que les tétracyclines [24]. Mais l'éventail des options thérapeutiques, de première et de seconde intention, pourrait être différent dans un avenir proche.

● La CcT générale à doses modérées (0,5 mg/kg/j de prednisone)

Si la iatrogénicité de la corticothérapie générale forte dose (1 mg/kg/j) est bien établie, les choses sont moins claires concernant la CcT générale à dose plus faible (0,5 mg/kg/j), volontiers utilisée par nos voisins européens arguant là qu'il s'agit d'une option simple, peu coûteuse, efficace et raisonnablement iatrogène. Le "groupe Bulle" français a tout récemment cherché à l'évaluer au cours d'une étude observationnelle menée sur 200 PB. Les résultats précis seront disponibles prochainement mais il apparaît en première analyse que si la CcT générale à 0,5 mg/kg/j semble une option acceptable dans la PB paucibulleuse, elle est insuffisante pour les PB ayant plus de 10 bulles/j avec moins de la moitié des patients contrôlés à la 4^e semaine, une mortalité à 1 an de plus de 30 % et plus de 2/3 des patients pour lesquels est finalement instauré un autre traitement en cours de suivi.

● Le méthotrexate en 1^{re} intention

On savait cette molécule utile en traitement de recours pour les PB corticorésistantes ou corticodépendantes, elle a maintenant été évaluée en 1^{re} intention

au cours d'un essai du "groupe Bulle" français dont les résultats ont été présentés aux JDP 2017. Cet essai comparait la CcT locale classique poursuivie 9 mois à une CcT locale courte de 4 à 6 semaines associée à du méthotrexate (MTX) à faible dose (10 à 12,5 mg/sem). Les inclusions ont été longues du fait de nombreux patients non éligibles à un traitement par MTX, ce qui d'emblée positionne le MTX comme une molécule qui ne pourra pas être utilisée chez tous les patients.

Néanmoins pour les patients éligibles, il ressort de cet essai que le MTX en 1^{re} intention dans la PB permet un contrôle similaire à celui de la CcT locale forte, un taux de rechutes diminué et donc plus de patients en rémission à M9. Il pose toutefois des problèmes de tolérance qui devront probablement le faire réserver à des patients en bon état général.

● Les tétracyclines en 1^{re} intention

En 2017 ont été publiés dans le *Lancet* les résultats d'un essai randomisé sans insu sur les tétracyclines en 1^{re} intention dans la PB, comparant chez 256 PB la CcT générale (0,5 mg/kg/j) à la doxycycline (200 mg/j) avec autorisation d'une CcT locale ponctuelle limitée aux lésions [25]. Le succès était évalué à 6 semaines, défini de manière peu stricte par la présence de moins de 3 bulles/j. Ainsi, il apparaît que l'efficacité de la doxycycline à S6 était de 74 % contre 91 % dans le groupe CcT générale. Surtout, à 1 an, il y avait 2 fois moins de mortalité dans le groupe doxycycline (18 %) que dans le groupe CcT générale (36 %), ce qui a permis aux auteurs de conclure à une non-infériorité de la doxycycline.

Malgré des problèmes méthodologiques dans cette étude, on peut néanmoins retenir que l'efficacité des tétracyclines est limitée mais avérée dans la PB et que, du fait de leur faible iatrogénicité, elles peuvent avoir une place chez les patients très fragiles.

I Revues générales

● L'omalizumab dans les formes corticorésistantes

L'omalizumab (OMZ) est un anticorps monoclonal anti-IgE ayant l'AMM dans l'asthme et l'urticaire chronique. La pathogénicité des IgE au cours de la PB a été démontrée sur des modèles murins mais aussi chez des patients. Cette molécule a donc été essayée dans la PB. On retrouve une petite série de 6 cas dans la littérature [26] : 3 en 1^{re} intention, 3 chez des patients en échec de CcT + IS. Dans 5/6 cas, l'OMZ a été très efficace, permettant d'obtenir une rémission complète, avec de manière intéressante dans la moitié des cas une efficacité spectaculairement rapide et une excellente tolérance.

Des résultats encore meilleurs rapportant notre expérience sur 8 patients ont été présentés à l'*International Investigative Dermatology congress* d'Orlando 2018. Ainsi, l'OMZ pourrait avoir l'intérêt d'une efficacité rapide dans les PB en situation de corticorésistance, là où le délai d'action des IS est souvent trop long. Il présente par ailleurs un très bon profil de tolérance du fait de sa sélectivité anti-IgE qui n'induit pas d'immunodépression, particulièrement utile chez les patients fragiles. Son intérêt risque néanmoins d'être limité aux patients avec hyperéosinophilie et hyper-IgE importante, mais cela reste à étudier.

Ainsi l'arsenal thérapeutique au cours de la PB s'enrichit. L'avenir est à proposer des *guidelines* adaptées à différents profils de patients. On pourrait imaginer que la CcT locale forte reste le traitement de référence mais qu'il soit possible de proposer également : du MTX aux PB sans comorbidités en bon état général, une CcT générale faible dose aux PB pauci-bulleuses ou institutionnalisées, des tétracyclines aux PB particulièrement fragiles et de l'OMZ aux PB corticorésistantes. En revanche, la place du rituximab (RTX) reste encore à définir, les résultats disponibles étant décevants.

POINTS FORTS

- L'augmentation d'incidence de la PB est telle qu'elle est en passe de ne plus être une maladie rare.
- Les PM sont encore sous-diagnostiquées, certaines localisations muqueuses peuvent être méconnues, un interrogatoire et un examen clinique méthodique (parfois pluridisciplinaire) permettent de les dépister.
- De nouveaux médicaments inducteurs émergent, notamment les gliptines et les anti-PD1/PD-L1.
- De nombreux outils nouveaux de diagnostic et de suivi des MBI sont disponibles ou en passe de l'être. Il faut connaître leurs limites et savoir les interpréter mais ils sont souvent d'une aide précieuse dans la prise en charge des patients.
- L'arsenal thérapeutique au cours de la PB s'est enrichi, permettant des prises en charge adaptées au terrain.
- Le RTX est extrêmement prometteur dans les formes graves de PM et s'apprête à révolutionner la prise en charge des pemphigus.

2. Les PM, une amélioration dans le traitement des formes sévères

Le traitement des formes mineures repose toujours sur la dapsone ± la sulfasalazine. En revanche, les possibilités thérapeutiques pour les formes graves (ophtalmologiques sévères, laryngées et/ou œsophagiennes) se sont élargies.

Dans ces formes graves, l'IS de choix reste pour l'instant le **cyclophosphamide**. La nouveauté réside dans son administration *per os* (2 mg/kg/j) plutôt qu'en bolus intraveineux qui permet une efficacité beaucoup plus rapide au prix néanmoins de lymphopénies nécessitant parfois l'arrêt du traitement [27].

Par ailleurs, le **RTX** semble extrêmement prometteur. Ainsi, dans ce travail portant sur des PM graves en impasse thérapeutique, il est montré qu'un ou deux cycles précoces ou tardifs de RTX permettent un contrôle de la maladie chez 85 % des patients qui étaient jusqu'alors en échec thérapeutique [28]. L'arrêt de la corticothérapie générale et des IS est

souhaitable afin d'éviter les accidents infectieux sévères. Un essai contrôlé comparant le RTX au cyclophosphamide doit très prochainement voir le jour.

Les anti-TNF, intéressants par leur pouvoir antifibrosant, semblent avoir une efficacité modérée, inférieure à celle du RTX. Leur place pourrait se limiter aux formes cicatricielles oculaires.

3. Les pemphigus, la fin des fortes doses de corticoïdes : une révolution

Pour l'instant dans le traitement des pemphigus, le seul traitement ayant l'AMM est la CcT générale à forte dose, pourvoyeuse de nombreux effets indésirables (EI). L'utilisation des IS classiques à visée d'épargne cortisonique repose essentiellement sur des recommandations d'experts et des études à faible niveau de preuve. En revanche, l'intérêt du rituximab (RTX) a pu être démontré par des essais thérapeutiques contrôlés. D'abord essayé dans les formes sévères de pemphigus corticorésistants/corticodépendants, il a montré une efficacité



Fig. 5: Pemphigus vulgaire: bulle flasque à hypopion, érosions et croûtes.

spectaculaire puisque qu'après un cycle 86 % des patients étaient en rémission complète (RC) à 3 mois [29]. La littérature rapporte ainsi plus de 400 patients traités en 2^e ou 3^e ligne par RTX avec un taux de succès de l'ordre de 80 %, au prix d'EI essentiellement infectieux. Cela a permis au RTX d'obtenir une RTU dans l'indication "pemphigus corticorésistant ou corticodépendant" (fig. 5).

Très récemment, le RTX a été évalué non pas en recours mais précocement, en 1^{re} intention dans le traitement des pemphigus. Les résultats ont été publiés en 2017 dans le *Lancet* [30]. Cette étude randomisée sans insu a inclus 90 patients recevant soit une CcT générale standard (prednisonne 1 à 1,5 mg/kg/jour suivie d'une décroissance sur 12 à 18 mois), soit du RTX à la dose initiale de 2 g suivie de 2 perfusions d'entretien de 500 mg à 12 et 18 mois, associé à une CcT à posologie initiale réduite (prednisonne 0,5 à 1 mg/kg/jour) avec décroissance très rapide en 3 à 6 mois.

Le but de cette étude était d'évaluer si l'utilisation du RTX en 1^{re} intention pouvait améliorer l'efficacité du traitement, tout en permettant une épargne cortisonique. Les résultats ont confirmé pleinement ces hypothèses, montrant un gain majeur d'efficacité (taux de RC avec sevrage de tout traitement à 2 ans : 89 % dans le bras RTX contre 34 % dans le bras CcT standard). Et une épargne cortisonique conséquente (70 % des patients traités par RTX sevrés de la CcT à 6 mois ; durée de RC avec sevrage de tout

traitement corticoïde 7 fois plus longue dans le groupe RTX que dans le groupe CcT standard ; et dose totale cumulée de prednisonne 3 fois moindre).

Il existait aussi un gain en termes de rechutes (2 fois moins dans le bras RTX que dans le bras CcT standard les 2 premières années, et une seule rechute durant la 3^e année de suivi parmi les 41 patients du groupe RTX suggérant une efficacité prolongée du traitement).

Enfin, le taux d'effets secondaires graves était 2 fois moindre chez les malades traités par RTX. Cela nous fait espérer une extension de l'AMM du RTX en 1^{re} intention dans les pemphigus.

Conclusion

Meilleure connaissance épidémiologique, meilleurs outils de diagnostic et de suivi, et surtout nouveaux traitements plus efficaces et moins iatrogènes : le paysage des MBAI est en constante évolution.

Face à ces nouveautés, il peut paraître difficile d'utiliser à bon escient les nouveautés diagnostiques comme thérapeutiques qui s'offrent au dermatologue. La publication par l'HAS, en collaboration avec les centres de référence de Protocoles Nationaux de Diagnostics et de Soins (PNDS) remis à jour récemment pour les MBAI, a pour but d'aider le clinicien dans ces différentes étapes [24].

BIBLIOGRAPHIE

- JOLY P, BARICAULT S, SPARSA A *et al.* Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*, 2012;132:1998-2004.
- BASTUJI-GARIN S, JOLY P, LEMORDANT P *et al.* Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*, 2011;131:637-643.
- VAILLANT L, BERNARD P, JOLY P *et al.* (1998) Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol*, 1998;134:1075-1080.
- SETA V, GAULT N, ALEXANDRE M *et al.* Morbidité et facteurs pronostiques dans la pemphigoïde cicatricielle?: étude rétrospective sur 121 patients. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:S448.
- BERNARD P, ANTONICELLI F, BEDANE C *et al.* Prevalence and clinical significance of anti-laminin 332 autoantibodies detected by a novel enzyme-linked immunosorbent assay in mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol*, 2013;149:533-540.
- AMBER KT, BLOOM R, HERTL M. A systematic review with pooled analysis of clinical presentation and immunodiagnostic testing in mucous membrane pemphigoid: association of anti-laminin-332 IgG with oropharyngeal involvement and the usefulness of ELISA. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:72-77.
- ZUMELZU C, LE ROUX-VILLET C, LOISEAU P *et al.* Black patients of African descent and HLA-DRB1*15:03 frequency overrepresented in epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol*, 2011;131:2386-2393.
- BENZAQUEN M, BORRADORI L, BERBIS P *et al.* Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*, 2018;78:1090-1096.
- PLAQUEVENT M, TÉTART F, FARDET L *et al.* French Investigators for Skin Adverse Reaction to Drugs (FISARD) and the French study group on autoimmune bullous skin diseases. Higher frequency of dipeptidyl peptidase IV inhibitor intake in bullous pemphigoid patients than in the French general population. *J Invest Dermatol*, 2018 Dec 10. pii: S0022-202X(18)32923-3. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.045
- GAUDIN O, SETA V, ALEXANDRE M *et al.* Gliptin Accountability in Mucous Membrane Pemphigoid Induction in 24 Out of 313 Patients. *Front Immunol*, 2018;9:1030.
- MURRELL DF, DANIEL BS, JOLY P *et al.* Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*, 2102;66:479-485.
- MURRELL DF, MARINOVIC B, CAUX F *et al.* Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*, 2015;72:168-174.

I Revues générales

13. MURRELL DF, DICK S, AHMED AR *et al.* Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*, 2008;58:1043-1046.
14. BOULARD C, DUVERT LEHEMBRE S, PICARD-DAHAN C *et al.* (2016) Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*, 2016;175:142-149.
15. GOLETZ S, HASHIMOTO T, ZILLIKENS D *et al.* Anti-p200 pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:185-191.
16. ISHII K, AMAGAI M, HALL RP *et al.* Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol*, 1997;159:2010-2017.
17. DANESHPAZHOOH M, ZAFARMAND SEDIGH V, BALIGHI K *et al.* Immunologic prediction of relapse in patients with pemphigus vulgaris (PV) in clinical remission. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1160-1165.
18. POWELL JG, GROVER RK, PLUNKETT RW *et al.* Evaluation of a Newly Available ELISA for Envoplakin Autoantibodies for the Diagnosis of Paraneoplastic Pemphigus. *J Drugs Dermatol*, 2015; 14:1103-1106.
19. FICHEL F, BARBE C, JOLY P *et al.* Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: a multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol*, 2014;150:25-33.
20. JONKMAN MF, MEIJER JM, DIERCKX GFH *et al.* Response to 'Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis.' *Br J Dermatol*, 2018;178:573.
21. SETA V, AUCOUTURIER F, BONNEFOY J *et al.* Comparison of 3 type VII collagen (C7) assays for serologic diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita (EBA). *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1166-1172.
22. GROOTENBOER-MIGNOT S, DESCAMPS V, PICARD-DAHAN C *et al.* Place of human amniotic membrane immunoblotting in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Br J Dermatol*, 2010; 162:743-750.
23. JOLY P, ROUJEAU JC, BENICHOU J *et al.* A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*, 2002;346:321-327.
24. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Protocoles nationaux de diagnostic et de soins (PNDS) 105 à 111. Haute Autorité de Santé (HAS).
25. WILLIAMS HC, WOJNAROWSKA F, KIRTSCHIG G *et al.* Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017;389:1630-1638.
26. YU KK, CREW AB, MESSINGHAM KAN *et al.* Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:468-474.
27. MUNYANGANGO EM, LE ROUX-VILLET C, DOAN S *et al.* Oral cyclophosphamide without corticosteroids to treat mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2013;168:381-390.
28. LE ROUX-VILLET C, PROST-SQUARCIONI C, ALEXANDRE M *et al.* Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*, 2011;147:843-849.
29. JOLY P, MOUQUET H, ROUJEAU JC *et al.* A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*, 2007;357:545-552.
30. JOLY P, MAHO-VAILLANT M, PROST-SQUARCIONI C *et al.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*, 2017;389:2031-2040.

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

Revue générale

Psoriasis pustuleux palmoplantaire, ce psoriasis méconnu

RÉSUMÉ : Le psoriasis pustuleux palmoplantaire est une forme particulière, acrale et neutrophilique, du psoriasis. Il est caractérisé par des poussées subintrantes de pustules aseptiques des paumes et plantes. Il est associé à un rhumatisme psoriasique dans 25 % des cas, notamment thoracique antérieur dans le cadre d'un syndrome SAPHO.

Les traitements conventionnels reposent sur les topiques cortisonés d'activité très forte, la photothérapie et, en cas d'échec, sur les rétinoïdes ou la ciclosporine.



E. BEGON
Hôpital René Dubos, PONTOISE.



C. LEPELLETIER
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Pustulose palmoplantaire : entité autonome ou forme particulière de psoriasis ?

1. La pustulose palmoplantaire : une variante de psoriasis ou une entité distincte ?

Depuis 2007, l'entité pustulose palmoplantaire (pustulose PP) a été distinguée du psoriasis pustuleux palmoplantaire (psoriasis PPP) par le *Psoriasis International Council* bien que les deux affections partagent de nombreuses similitudes. Certains auteurs défendent au contraire le concept d'une seule et même maladie, la pustulose PP formant la variante purement pustuleuse acrale d'un psoriasis. Ce débat sans fin agite régulièrement la communauté dermatologique [1]. Sur le plan sémiologique, la PPP et le psoriasis PPP sont en fait indistinguables. Seule une autre lésion de psoriasis en dehors des paumes et plantes permet le classement en psoriasis PPP (fig. 1).

Il faudra rechercher systématiquement et attentivement des antécédents familiaux de psoriasis, des lésions érythémato-squameuses de psoriasis même mineures sur le reste du tégument



Fig. 1 : Pustulose palmoplantaire psoriasique.

(cuir chevelu, conduits auditifs, plis, ongles), des arguments pour un rhumatisme psoriasique associé. Dans environ 1/3 des cas de pustulose PP, un psoriasis (en plaques, unguéal, rhumatismal) est mis en évidence. Le psoriasis est donc 10 à 25 fois plus fréquent au cours d'une pustulose PP que dans la population générale, témoignant d'un lien fort sinon d'une confusion entre ces deux pathologies. De même, les études génétiques montrent un profil similaire des deux affections [2].

La PPP hésite donc entre deux cadres nosologiques : une variante acrale de psoriasis, d'une part, et le groupe des dermatoses neutrophiliques pustuleuses, d'autre part, incluant la forme généralisée de psoriasis pustuleux

I Revues générales

généralisé (PPG) dite de Von Zumbusch. La PPG peut en effet s'associer à une pustulose PP. Des mutations génétiques similaires du récepteur à l'IL36 et de *CARD14* ont été mises en évidence dans les deux affections [3].

La tendance actuelle invite à inclure nosologiquement la PPP dans le cadre du psoriasis. Plusieurs arguments plaident en ce sens. Cliniquement, la phase kératosique post-pustuleuse est indistinguable du psoriasis en plaques palmoplantaire. L'histoire naturelle de la maladie psoriasique nous apprend que des passages d'une forme à une autre – d'un psoriasis en plaques vers un psoriasis pustuleux ou d'un psoriasis pustuleux vers un psoriasis en plaques – peuvent se succéder au cours du temps chez un même patient.

Sur le plan épidémiologique, les données d'une méta-analyse portant sur 1 223 patients nous apprennent qu'un psoriasis en plaques est concomitant à la pustulose PP chez 33,4 % des patients [4]. Selon les séries, entre 14 et 90 % des patients présentent ou présenteront des lésions typiques de psoriasis en plaques au cours du suivi et la prévalence du psoriasis dans la pustulose PP est 10 à 12 fois plus fréquente.

Sur le plan fondamental, les études d'expression cytokinique en peau lésée retrouvent un même profil de sur-expression de l'IL17 dans les lésions entre PPP isolée ou PPP associée au psoriasis [5]. Et, *in fine*, la thérapeutique de la PPP ou du psoriasis pustuleux repose sur les mêmes armes moléculaires.

PPP et psoriasis, même combat? Sans doute, et pourtant cette variante de psoriasis présente bien des différences avec le psoriasis en plaques tel que nous le connaissons. Ils affectent des femmes dans 82-92 % des cas, d'âge moyen 45-65 ans, alors que le *sex ratio* est équilibré dans le psoriasis classique et son pic de survenue plus précoce. Le lien avec le tabagisme est un fait saillant du

PPP et ses comorbidités diffèrent. Enfin, si l'arsenal thérapeutique est similaire, l'efficacité de chaque molécule est singulièrement différente.

2. Sémiologie et histoire naturelle

La PPP est caractérisée par la survenue subintrante de pustules stériles affectant les paumes et/ou les plantes. Cette dermatose palmaire, plantaire ou mixte, atteint préférentiellement les femmes, entre 15 et 66 ans avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans. Le lien avec le tabagisme actif est puissant (80-92 % de tabagiques selon les séries) sans que le mécanisme physiopathologique en soit compris. Les lésions adoptent typiquement une disposition bilatérale et symétrique. Les lésions les plus évocatrices se situent sur les paumes à l'éminence thénar et sur les plantes à la partie médiane et interne de la voûte plantaire. Les lésions peuvent déborder sur les doigts et les faces latérales des pieds. La zone atteinte est volontiers érythémato-squameuse, parsemée de nombreuses pustules profondes stériles de 2 à 5 mm de diamètre, blanches ou jaunâtres, évoluant vers une teinte brune en s'asséchant (*fig. 2 et 3*).

L'affection évolue par crises inflammatoires sur un mode chronique. Entre les poussées, l'assèchement des pustules prend l'aspect d'une dermite kératosique ressemblant au psoriasis PP classique et le diagnostic peut être rendu difficile... jusqu'à une prochaine poussée. Des photos prises par le patient sur smartphone



Fig. 2: Pustulose palmaire.



Fig. 3: Pustulose plantaire.

peuvent alors se révéler particulièrement utiles. La maladie évolue par poussées avec des éléments d'âge différents. Il existe souvent une sensation de brûlure plus qu'un prurit. Le handicap fonctionnel est très important. L'histologie retrouve des pustules multiloculaires spongiformes.

L'acrodermatite continue de Hallopeau, ou psoriasis pustuleux acral (*fig. 4*), est une variante mono- ou pluridactylique de la forme précédente. Les pustules sont situées aux extrémités des doigts et/ou des orteils. La lésion initiale est une pustule péri- ou sous-unguéale tendant à se multiplier avec une confluence des lésions. Après plusieurs poussées, la peau devient vernissée, atrophique. Les



Fig. 4: Acrodermatite pustuleuse de Hallopeau.

AIME

ASSISES POUR L'INNOVATION EN MÉDECINE ESTHÉTIQUE

13-14 mars 2019

PALAIS DES CONGRÈS > ISSY-LES-MOULINEAUX

15 mars Masterclass



<https://www.aime2019.org>

Vous y trouverez le lien
vers la plateforme d'inscription
et celle de soumission des abstracts

SFIME Société Française
pour l'Innovation
en Médecine Esthétique

▲
◀ **AOS** ▶
CONGRÈS - ÉVÉNEMENTS
▼

Atout Organisation Science
Secrétariat logistique
Tél : +33 (0)4 96 15 12 57
Fax : +33 (0)4 96 15 12 51
aime2019@atout-org.com

I Revues générales

paumes et les plantes sont respectées. Une déformation unguéale et/ou une onycholyse sont fréquentes.

Diagnostics différentiels de la pustulose palmoplantaire

La PPP pose peu de problèmes diagnostiques lorsque le patient est vu en poussée. Une dermatose pustuleuse des paumes et/ou des plantes devra faire éliminer une dysidrose pustuleuse ou une gale impétiginisée. L'examen cutanéomuqueux sera bien sûr complet afin d'orienter au mieux l'étiologie. Le prélèvement d'une pustule pour examen bactériologique et mycologique sera réalisé au moindre doute.

>>> La **dysidrose** se distingue de la PPP par l'atteinte préférentielle des faces latérales des doigts et/ou des orteils, plutôt que des éminences thénars, et par un prurit féroce. L'anamnèse s'attachera à faire préciser la présence de vésicules tendues enchâssées dans l'épiderme, ou un caractère bullo-hémorragique, précédant la survenue des pustules. Celles-ci siègeront préférentiellement en peau saine, voire sur une plaque érythémateuse parfois fissuraire, plutôt que sur une plaque érythémato-squaméuse.

>>> La **gale**, en particulier chez le nourrisson ou le jeune enfant, ou chez l'adulte en cas de surinfection bactérienne, sera évoquée devant des pustules palmoplantaires volontiers très inflammatoires siégeant en peau saine, un contact familial et/ou la présence de papulo-nodules axillaires, de sillons interdigitaux, d'élévures perlées à l'examen physique (**fig. 5**).

>>> Le diagnostic d'**acropustulose infantile** idiopathique pourra également être évoqué chez l'enfant, dans la première année de vie, devant des lésions vésiculo-pustuleuses prurigineuses siégeant sur les faces latérales et les dos des mains et des pieds, évoluant par poussées de quelques semaines (**fig. 6**). Le diagnostic différentiel en est bien



Fig. 5 : Gale du nourrisson.



Fig. 6 : Acropustulose infantile.

entendu l'acropustulose scabieuse ou post-scabieuse.

>>> Enfin, un **syndrome de Fiessinger-Leroy** (kératodermie blennorragique au cours des arthrites réactionnelles) pourra être évoqué devant des lésions papuleuses palmoplantaires confluentes, évoluant vers des cônes kératosiques



Fig. 7 : Clous de tapissier du syndrome de Fiessinger-Leroy.

enchâssés dans le derme (en "clou de tapissier") (**fig. 7**). On recherchera alors une conjonctivite, une balanite, une oligoarthritis.

Des comorbidités différentes du psoriasis en plaques

D'autres associations morbides ont été décrites au cours de la pustulose PP : tabagisme, dysthyroïdies auto-immunes, dermatite de contact au nickel ou sensibilisation aux métaux des amalgames dentaires, maladie cœliaque, troubles de l'homéostasie du calcium.

Il existe un lien statistique très puissant entre le **tabagisme actif** et la PPP. En effet, il existe un risque 74 fois plus important de développer une PPP en cas de tabagisme [6]. Certains auteurs font l'hypothèse d'une surexpression de récepteurs nicotiques dans les glandes sudorales eccrines palmoplantaires.

Plusieurs séries pointent l'association fréquente entre PPP et **dysthyroïdies** [6, 7]. Dans la plus grande série de la Mayo Clinic sur 215 patients atteints de PPP, 8 % des patients en sont affectés, et jusqu'à 18 % des patients dans une autre série espagnole.

Une littérature essentiellement japonaise pointe l'association entre **infections amygdaliennes chroniques** et



Fig. 8 : Pustulose palmaire après phlegmon amygdalien (bactérides d'Andrews).

PPP et utilise l'expression de “*tonsil – palmoplantar axis*” [8, 9]. Le concept ancien des “bactérides d'Andrews” est ainsi remis au goût du jour (**fig. 8**). Une série suédoise met en évidence une haute fréquence des auto-anticorps associés à la maladie cœliaque (18 %) chez leurs patients PPP et la présence réelle d'une maladie cœliaque chez 6 % des patients [10]. Cette association n'est pas retrouvée par d'autres auteurs (1 % des patients dans la série de la Mayo Clinic sur 215 patients PPP).

Enfin, des articles plus anecdotiques plaident pour une relation causale avec la **sensibilisation au nickel/cobalt** et les allergies aux **amalgames dentaires en zinc** [11].

Difficile de retenir un enseignement clair d'études de niveau de preuve aussi disparates. Une dysthyroïdie et des auto-anticorps associés aux thyroïdites sont certainement à rechercher systématiquement. Il est de bonne clinique d'interroger le patient sur d'éventuels troubles digestifs sans autre investigation systématique. La médecine est affaire de rigueur et... d'ouverture d'esprit : la coexistence d'une amygdalite ou d'un amalgame dentaire en zinc doivent nous questionner.

Syndrome SAPHO et atteinte ostéo-articulaire associée au PPP

Une atteinte ostéo-articulaire peut être associée à la PPP. Celle-ci est importante à rechercher précocement, car elle peut

affecter considérablement la qualité de vie des patients et influence bien sûr la prise en charge thérapeutique. On orientera au moindre doute le patient vers un rhumatologue pour avis spécialisé.

La PPP serait associée à un **rhumatisme psoriasique chez 20 à 25 % des patients** (jusqu'à 65 % dans certaines études [12]). Les manifestations peuvent être très polymorphes. On recherchera des rachialgies inflammatoires ou des fessalgies à bascule, en faveur d'une atteinte axiale. L'atteinte peut également être périphérique, sous la forme de synovites ou d'oligoarthrites classiquement asymétriques et touchant les interphalangiennes distales. Des tendinites, des enthésites (douleur à l'insertion des ligaments et de la capsule articulaire), des dactylites (“doigts en saucisse”) et des synovites peuvent également être observées. Le facteur rhumatoïde et les anti-CCP (antipeptides cycliques citrullinés) sont le plus souvent négatifs. Il n'y a habituellement pas de syndrome inflammatoire biologique. La radiographie peut montrer des lésions érosives des articulations interphalangiennes distales, le plus souvent associées à une néoformation osseuse juxta-articulaire.

Le SAPHO est rapporté chez 4 à 6 % des patients atteints de PPP, mais cette fréquence est probablement sous-estimée [12]. Ce syndrome, lorsqu'il est complet, associe Synovite, Acné sévère, PPP, Hyperostose et Ostéite. Il n'existe toutefois pas à l'heure actuelle de critères diagnostiques validés. Il faut garder à l'esprit que **les manifestations cutanées précèdent souvent les signes ostéo-articulaires**, parfois de plusieurs années voire décennies (40 à 75 % des cas) [12, 13]. Le dermatologue est donc en première ligne dans le diagnostic précoce de cette affection invalidante.

L'acné est présente dans 1/4 des cas, le plus souvent chez l'homme [12]. Elle est par définition sévère, de type *conglobata* ou *fulminans*. Certains auteurs



Fig. 9 : Atteinte du manubrium sternal et de l'articulation sternocostale au cours d'un syndrome SAPHO.



Fig. 10 : Atteinte du manubrium sternal et de l'articulation sternocostale au cours d'un syndrome SAPHO.

y associent la maladie de Verneuil. L'atteinte ostéo-articulaire, dont l'évolution et la sévérité sont indépendantes de l'atteinte cutanée, est habituellement insidieuse. Elle se manifeste par des douleurs d'horaires inflammatoires, fluctuantes. La paroi thoracique antérieure est la plus fréquemment atteinte chez l'adulte (60-90 %), en particulier les articulations sternoclaviculaires et plus rarement manubrio-sternales (**fig. 9 et 10**). Le scanner pourra mettre en évidence une hyperostose, des condensations, des ossifications ligamentaires. L'examen clé pour porter le diagnostic est la **scintigraphie osseuse**, qui permet de détecter les formes infra-cliniques et donc d'étayer le diagnostic à un stade précoce.

Revue générale

Traitement de première ligne

Le traitement de la pustulose PP est complexe, difficile et repose sur un faible niveau de preuve.

La littérature est ancienne, constituée de petites séries ouvertes et de rares essais randomisés avec un bon niveau de preuve. La méta-analyse de ces études est délicate en raison des “end points” choisis et d’une méthodologie variable [14-18].

L’ensemble des publications se limite à de petites séries. Les traitements topiques dermocorticoïdes trouvent rapidement leurs limites. Les traitements systémiques le plus souvent efficaces sont la ciclosporine, d’action rapide, et les rétinoïdes de type acitrétine [19-21]. La photothérapie palmoplantaire, pouvant être associée à l’acitrétine, est également une bonne option mais peu de dermatologues disposent d’un tel matériel.

Le traitement topique repose sur des dermocorticoïdes très forts, en occlusion au moment des poussées. Utilisé seul, il est souvent en défaut. La photothérapie, avec une préférence pour la PUVA, est une bonne option. L’association rétinoïdes-PUVA lui est alors encore supérieure. L’acitrétine est un traitement de première intention de la PPP, à posologie variant entre 10 et 35 mg/jour selon la tolérance. Elle est efficace dans la majorité des cas en réduisant nettement le nombre de pustules dans 93 % des cas. Son efficacité est évaluée à 39 % de patients bons répondeurs à 12 semaines. Plus simple d’utilisation, l’alitrétinoïne n’a malheureusement montré aucune efficacité dans une étude prospective randomisée [22]. La ciclosporine est un excellent médicament de la PPP. Son efficacité est rapide. Le traitement débutera à faible dosage entre 1 à 2,5 mg/kg/j et peut être augmenté jusqu’à 4 mg/kg/j après 4-8 semaines selon la réponse [20]. L’expérience clinique plaide pour une efficacité du méthotrexate mais aucun essai ne le démontre [23].

POINTS FORTS

- De nombreux arguments invitent à considérer que le psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPPP) et la pustulose palmoplantaire sont une seule et même affection.
- Certaines comorbidités sont particulières au PPPP : tabagisme actif, thyroïdite biologique, infection amygdalienne chronique.
- Un rhumatisme psoriasique, notamment thoracique antérieur et sterno-costoclaviculaire, est à rechercher systématiquement.
- Les traitements systémiques conventionnels les plus efficaces sont la photothérapie, l’acitrétine et la ciclosporine.
- Les biothérapies, très efficaces dans la forme en plaques du psoriasis, offrent des résultats décevants dans le traitement du PPPP.

Traitements alternatifs

Dans l’hypothèse d’une induction de la PPP par des infections ORL streptococciques, certains auteurs proposent de discuter au cas par cas l’intérêt d’une amygdalectomie [9, 24]

Malgré le fort lien existant entre tabagisme actif et PPP ou psoriasis PPP, il n’existe pas d’évidence réelle que l’arrêt du tabac entraîne une amélioration de la maladie [25]. Une seule petite série suédoise ayant comparé poursuite et arrêt du tabagisme chez 28 patients atteints de PPP plaide en ce sens, observant une réduction du nombre de pustules à 3 mois.

Biothérapies et traitement de seconde ligne

Si les biothérapies ont été largement étudiées dans le psoriasis en plaques, là encore, peu d’études de bon niveau de preuve ont été menées dans la PPP.

Une revue systématique de la littérature sur l’efficacité des anti-TNF α et de l’ustekinumab (anticorps anti-IL12/IL23) dans la PPP a récemment été publiée [26], rapportant un peu plus d’une centaine de patients issus de séries de cas ou très

rarement d’essais contrôlés. Les auteurs concluent que les molécules apparaissant les plus efficaces après analyse combinée étaient l’infliximab (100 % d’efficacité rapportée), suivi de l’ustekinumab (58 % d’efficacité). L’etanercept et l’adalimumab sont décevants. Ces résultats sont toutefois à nuancer : **l’analyse de l’efficacité de l’infliximab n’a porté que sur des résultats issus de séries de cas**, concernant 16 patients au total. L’ustekinumab a quant à lui été évalué chez près de 60 patients, notamment au cours d’un essai contrôlé randomisé et d’une étude prospective ouverte [26, 27]. Dans l’expérience personnelle des auteurs de cet article, l’ustekinumab doit alors être utilisé à sa plus forte posologie de 90 mg en rapprochant initialement les intervalles d’injections à 8 semaines (hors AMM).

Plus récemment, une étude rétrospective menée par l’équipe de Manuelle Viguier sur 92 patients atteints de PPP traités par biothérapie rapportait **une rémission clinique chez 40 % des patients sous ustekinumab** (n = 44), contre 18 à 26 % des patients traités par anti-TNF [28].

Un essai prospectif de phase III sur l’efficacité de l’anti-IL17 **secukinumab** contre placebo dans la PPP, portant sur

237 patients, montrait des résultats mitigés mais positifs à la dose de 300 mg [23]. Une réponse ppPASI75 (score PASI 75 adapté au PPP) était atteinte par 26,6 % des patients à 4 mois *versus* 14 % pour le placebo. Cette réponse est décevante et pourrait être lente puisque la poursuite du traitement montre un bénéfice ppPASI 75 chez 41 % des patients à 1 an. Un essai contrôlé randomisé ayant inclus 41 patients testant l'efficacité de l'anti-IL23 guselkumab contre placebo a également été récemment publié, avec une diminution significative de la sévérité de la PPP chez les patients traités *versus* placebo [29].

Ainsi, si l'efficacité des anti-TNF α n'a pas été clairement établie, l'ustekinumab, le secukinumab et peut-être bientôt le guselkumab offrent des perspectives prometteuses. De nouveaux essais contrôlés semblent toutefois nécessaires pour confirmer ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUNASSO AM, MASSONE C. Psoriasis and palmoplantar pustulosis: an endless debate? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e335-e337.
- BISSONNETTE R, NIGEN S, LANGLEY RG *et al*. Increased expression of anti IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmoplantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1298-1305.
- MÖSSNER R, FRAMBACH Y, WILSMANN-THEIS D *et al*. Palmoplantar pustular psoriasis is associated with missense variants in CARD 14 but not with loss-of-function mutations in IL36RN in European patients. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2538-2541.
- BRUNASSO AM, PUNTONI M, ABERER W *et al*. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol*, 2013;168:1243-1251.
- BISSONNETTE R, SUÁREZ-FARIÑAS M, LI X *et al*. Based on molecular profiling of gene expression, palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis are highly related diseases that appear to be distinct from psoriasis vulgaris. *PLoS One*, 2016;11:e0155215.
- GIMENEZ-GARCIA *et al*. Palmoplantar pustulosis a clinicoepidemiological study: the relationship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003;17:276-279.
- OLAZAGASTI JM, MA JE, WETTER DA. Clinical features, etiologic factors, associated disorders and treatment of palmoplantar pustulosis: The mayo Clinic experience 1996-2013. *Mayo Clin Proc*, 2017;92:1351-1358.
- UEDA S, TAKAHARA M, TOHTANI T *et al*. Up regulation of b1 integrin on tonsillar T cells and its induction by *in vitro* stimulation with β -streptococci in patients with pustulosis Palmaris et Plantaris. *J Clin Immunol*, 2010;30:861-871.
- TAKAHARA M. Clinical Outcome of Tonsillectomy for Palmoplantar Pustulosis and Etiological Relationship between Palmoplantar Pustulosis and Tonsils. *Adv Otorhinolaryngol*, 2011;72:86-88.
- MICHAËLSSON G, KRISTJÁNSSON G, PIHL LUNDIN I *et al*. Palmoplantar pustulosis and gluten sensitivity: a study of serum antibodies against gliadin and tissue transglutaminase, the duodenal mucosa and effects of gluten-free diet. *Br J Dermatol*, 2007;156:659-666.
- YANAGI T, SHIMIZU T, ABE R *et al*. Zinc dental fillings and palmoplantar pustulosis. *Lancet*, 2005;366:1050.
- CIANGI F, ZOLI A, GREMESE E *et al*. Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol*, 2017;36:2151-2158.
- OKUNO H, WATANUKI M, KUWAHARA Y *et al*. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. *Mod Rheum*, 2018;28:703-708.
- CHALMERS R *et al*. Interventions for palmoplantar pustulosis. *Cochrane Library*, 2009.
- SEVRAIN M, RICHARD MA, BARNETCHE T *et al*. Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence-based recommendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28 Suppl 5:13-16.
- MARSLAND AM, CHALMERS RJ, HOLLIS S *et al*. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006:CD001433.
- RAPOSO I, TORRES T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: current treatment and future prospects. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:349-358.
- ADIŞEN E, GÜRER MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol*, 2009;35:219-222.
- SBIDIAN E, MAZA A, MONTAUDIÉ H *et al*. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25 Suppl 2: 28-33.
- ERKKO P, GRANLUND H, REMITZ A *et al*. Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol*, 1998;139:997-1004.
- LASSUS A, GEIGER JM. Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br J Dermatol*, 1988;119:755-759.
- REICH K, GRAFF O, MEHTA N. Oral alitretinoin treatment in patients with palmoplantar pustulosis inadequately responding to standard topical treatment: a randomized phase II study. *Br J Dermatol*, 2016;174:1277-1281.
- WILSMANN-THEIS D, JACOBI A, FRAMBACH Y *et al*. Palmoplantar pustulosis – a cross-sectional study in Germany. *Dermatol Online J*, 2017;23. pii: 13030/qt0h15613d.
- MROWIETZ U, VAN DE KERKHOF PC. Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change? *Br J Dermatol*, 2011;164:942-946.
- MICHAËLSSON G, GUSTAFSSON K, HAGFORSÉN E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol*, 2006;54:737-738.
- BISSONNETTE R, NIGEN S, LANGLEY RG *et al*. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmoplantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis: results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:1298-1305.
- AU SC, GOLDMINZ AM, KIM N *et al*. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatolog Treat*, 2013;24:179-187.
- VIGUIER M *et al*. Efficacy and safety of biologics in palmoplantar-pustulosis: a French retrospective study of 92 patients. Poster. EADV Congress. Vienna. 2017.
- TERUI T, KOBAYASHI S, OKUBO Y *et al*. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*, 2018;154:309-316.

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

Sébi^um Sensitive

RÉHYDRATE & ÉLIMINE LES BOUTONS
DES PEAUX SENSIBLES À TENDANCE ACNÉIQUE



INNOVATION

APAISE RAPIDEMENT

- ▶ Réduit les rougeurs
- ▶ Réhydrate 12H

ÉLIMINE LES BOUTONS

- ▶ Rééquilibre durablement
- ▶ Augmente la résistance cutanée



Appliquer 1 à 2 fois par jour
sur une peau nettoyée



ROUGEURS

-71%

TIRAILLEMENTS

-92%

Une peau près de ^{*}

2x PLUS RÉSISTANTE

* Evaluation de la résistance cutanée (DermScan France) sur 20 volontaires avant et après 28 jours d'utilisation du Sébiu^m Sensitive - Juin 2016

BIODERMA
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Dysséborrhée et acné : un nouvel enjeu pour le dermatologue

Compte rendu rédigé par S. LY
Dermatologue, BORDEAUX

Ce symposium organisé par le Laboratoire BIODERMA, à l'occasion des Journées Dermatologiques de Paris, a mis l'accent sur la notion de dysséborrhée au cours de l'acné et sur le rôle essentiel de la glande sébacée. L'acné de la femme adulte, sujet d'actualité, a ensuite fait l'objet d'une mise au point. Modéré par le Pr Laurent Misery, ce symposium a fait intervenir successivement le Pr Brigitte Dréno, le Dr Sandra Ly et le Dr Fabienne Alfonsi. Nous rapportons les points forts de leurs présentations.

Pourquoi parle-t-on de dysséborrhée aujourd'hui dans l'acné ?

D'après la communication du Pr Brigitte Dréno (CHU de Nantes).

Les trois principaux acteurs de l'acné sont :

- le kératinocyte du follicule pileux ;
- le microbiome cutané, *C. Acnes* et leur interaction avec l'immunité innée ;
- la glande sébacée

1. La glande sébacée

>>> Origine et développement au cours de la vie

La glande sébacée (GS) se développe à partir du bulbe pileux dès la 9^e semaine de vie embryonnaire et elle commence à sécréter du sébum entre la 13^e et la 16^e semaine de vie fœtale pour produire au dernier trimestre de la grossesse le vernix caseosa. Au cours de la vie, la GS, active de la naissance à 6 mois, connaît une phase de repos entre 6 mois et 9-10 ans, pour redevenir active vers 10-11 ans puis décliner à partir de 50 ans.

>>> Régulation de la GS

Elle est complexe et fait intervenir différents récepteurs (fig. 1).

La régulation de la GS est également liée à ses interactions avec *C. Acnes* :

- chez des enfants suivis pendant plusieurs années (entre 5 et 12 ans) [1], l'activation des follicules pilosébacés du visage était asynchrone et il existait

une corrélation entre l'augmentation de la sécrétion de sébum, le nombre de souches de *C. Acnes* et le développement de l'acné ;

- *C. Acnes* a aussi la capacité de stimuler la production de sébum.



Fig. 1 : Les récepteurs de la glande sébacée. *CD44 HA binding receptor : récepteur à l'acide hyaluronique dont l'activation diminue la taille des GS et la production de sébum.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

>>> Activités de la GS

La principale activité de la GS est la production et la sécrétion du sébum dont le profil lipidique est prédéfini. Les sébocytes différenciés, chargés de lipides, migrent jusqu'à l'orifice de la GS où ils sont détruits. Ils libèrent le sébum qui migre dans le follicule jusqu'à la surface de l'épiderme. Ce cycle de production/sécrétion dure de 2 à 3 semaines.

Les autres activités de la GS sont résumées dans la **figure 2**.

2. Hyperséborrhée et dysséborrhée

La première se définit comme l'augmentation de la production de sébum, la seconde comme une modification de la composition du sébum.

>>> Acné et quantité de sébum (hyperséborrhée)

Il existe une corrélation significative entre la quantité de sébum et le nombre de lésions d'acné, une association entre l'élévation des taux de sébum et le nombre de lésions inflammatoires ainsi qu'une influence de l'âge jeune et du sexe masculin sur la corrélation entre taux de sébum et acné. La diminution du sébum et de celle des lésions d'acné sont corrélées. Une diminution de 30 à 50 % de la production de sébum est nécessaire pour obtenir une diminution de 50 % des lésions d'acné. **Il n'y a pas d'acné sans hyperséborrhée.**

>>> Composition du sébum normal

Elle est schématisée dans la **figure 3**.

>>> Profil qualitatif du sébum dans l'acné et ses conséquences (dysséborrhée) [4]

Au cours de l'acné, les modifications sont les suivantes :

- le ratio entre acides gras libres (AGL) saturés/AGL insaturés est essentiel : sa diminution favorise l'hyperkératinisation folliculaire et la formation du comédon ;

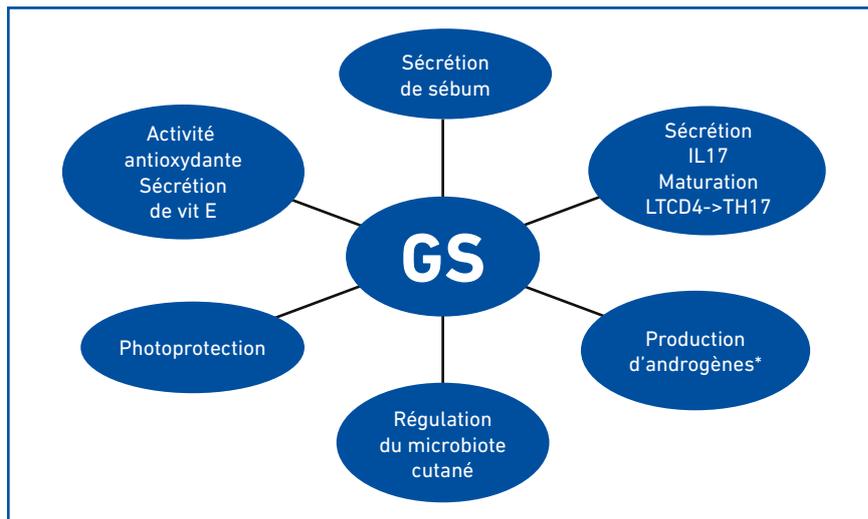


Fig. 2 : Les activités de la glande sébacée [2, 3]. *Production d'androgènes : la GS possède toutes les enzymes nécessaires à la transformation du cholestérol en testostérone, et elle est considérée comme un organe de stéroïdogénèse similaire aux gonades et au cortex surrénalien. Une hyperactivité de ces enzymes peut modifier le métabolisme des androgènes dans les sébocytes et induire des anomalies de prolifération et de différenciation des sébocytes.

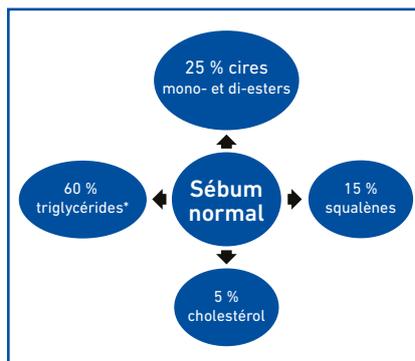


Fig 3 : Composition du sébum normal [4]. *Les triglycérides représentent la principale cible de *C. Acnes* via sa lipase avec libération de mono- et di-glycérides, d'acides gras libres (AGL) saturés et insaturés et de glycérol.

- la diminution du taux d'acide linoléique rend le sébum plus sec et plus ferme, ce qui induit l'irritation du follicule et favorise la fermeture de son orifice ;

- le taux élevé de lipopéroxydes et le taux bas de vitamine E induisent des anomalies de la prolifération et de la différenciation des kératinocytes du canal folliculaire.

En modifiant le microbiome et en activant l'immunité innée, les modifications de

la composition et de la quantité de sébum contribuent au développement de la composante inflammatoire de l'acné.

Au total, la GS joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière cutanée. Sa régulation est multifactorielle, ce qui rend son contrôle difficile. La GS constitue une des "cibles clés" de l'acné *via* l'hyper- et la dysséborrhée.

Pour être efficace, un traitement anti-acnéique doit donc à la fois cibler la quantité et la qualité du sébum.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOURELATOS K *et al.* Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol*, 2007;156:22-31
2. MATTI M *et al.* Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells. *Br J Dermatol*, 2018;178:722-730.
3. KOVACS D *et al.* Sebocytes differentially express and secrete adipokines. *Exp Dermatol*, 2016;25:194-199.
4. PICARDO M *et al.* Sebaceous gland lipids. *Dermatoendocrinol*, 2009;1:68-71.

Acné de la femme adulte et image de soi

D'après la communication du Dr Sandra Ly (Bordeaux).

1. Une acné de plus en plus fréquente ?

Quelle que soit la tranche d'âge considérée, la prévalence de l'acné de l'adulte est toujours plus élevée chez la femme que chez l'homme. Ainsi, 40 % des femmes adultes en seraient affectées. Il s'agit d'une acné persistante depuis l'adolescence dans 80 % des cas et d'une acné tardive vraie apparue entre 20 et 25 ans dans 20 % des cas [1]. L'âge moyen des patientes consultant pour une acné est passé de 20,5 ans en 1984 à 26,5 ans en 1994 [2].

2. Une acné de présentation clinique particulière ?

Le profil "adulte" de l'acné de la femme se caractérise par :

- une topographie en "U" : faces latérales des joues, mandibules et menton ;
- des lésions papulo-nodulaires inflammatoires profondes, < 0,5 cm, et des microkystes.

Ce profil en "U", par opposition au profil en "T" de l'adolescent, serait spécifique de l'acné de la femme adulte mais relativement rare. Ainsi, une étude a montré que cette acné mandibulaire n'était observée que dans 11 % des cas. Dans 90 % des cas, il s'agissait d'une acné mixte "profil adolescent" intéressant l'ensemble du visage, dans 50 % des cas le tronc, et d'intensité légère à modérée dans 66 % des cas. Une hyperpigmentation post-inflammatoire et des cicatrices érythémateuses étaient présentes dans respectivement 50 % et 41 % des cas [3]. Le score AFAST, publié récemment et adapté à la femme adulte, tient compte des 2 profils, en "U" et en "T" [4].

3. Une acné "hormonale" ?

Si l'hyperséborrhée est très fréquente (70 % des cas), les signes d'hyperandro-

génie (alopécie, hirsutisme ou *acanthosis nigricans*) ne sont présents que chez 10 % des patientes. Les cycles sont réguliers le plus souvent (80 %), mais 65 à 78 % des femmes interrogées signalent une aggravation prémenstruelle de leur acné. Le bilan hormonal est normal, en dehors d'une discrète élévation du taux de SDHEA, sauf si un hirsutisme est associé. Il s'agit d'une maladie hormonale périphérique de la peau, impliquant le kératinocyte et le sébocyte, la dysséborrhée et l'activation chronique de l'immunité innée par le biais de *C. Acnes* [5].

4. Une acné des temps modernes ?

Une étude [6] s'est intéressée aux facteurs de risque de l'acné de la femme adulte :

- les plus "puissants" sont : les antécédents familiaux d'acné, l'acné pendant l'adolescence, un hirsutisme associé ;
- les facteurs "de la vie moderne" sont : le stress, être employé de bureau plutôt que manager ou étudiant, une alimentation pauvre en fruits, légumes et poissons. Fumer ou avoir fumé ne constitue pas un facteur de risque dans cette étude.

5. Une acné en impasse thérapeutique ?

Une étude menée chez 200 patientes a montré que 82 % d'entre elles rechutaient après de multiples cures d'antibiotiques et 32 % après une ou plusieurs cures d'isotrétinoïne [2]. Par ailleurs, l'impact des recommandations françaises (2012) sur le *switch* des pilules de 3^e et 4^e génération vers les pilules de 2^e génération a été évalué chez 1 724 patientes [7] et a montré que :

- 60 % des patientes sont passées d'une pilule de 3^e ou 4^e génération à une pilule de 2^e génération ;
- 84 % de ces patientes signalent une aggravation de leur acné.

En octobre 2018, une lettre de l'ANSM concernant l'acétate de cyprotérone et le risque de méningiome a été adressée aux professionnels de santé [8]. Ce risque est multiplié par 7 pour une durée de traitement de plus de 6 mois et par 20 au-delà de 5 ans, à la posologie de 50 mg/j sur un cycle. Les indications hors AMM telles que l'acné et la séborrhée sont à proscrire. La spironolactone, diurétique épargneur de potassium, possède une affinité pour les récepteurs aux androgènes. Cette molécule peut être proposée, hors AMM, dans ces acnés en impasse thérapeutique avec une efficacité substantielle. La tolérance est excellente pour une posologie inférieure à 200 mg/j. Une contraception doit être associée chez les patientes en âge de procréer en raison du risque de féminisation du fœtus mâle [9].

6. Une acné qui retentit sur l'image de soi ?

L'image de soi et l'estime de soi sont étroitement liées. L'estime de soi peut être définie comme le sentiment plus ou moins favorable que chacun éprouve à l'égard de ce qu'il est ou de ce qu'il pense être (Bariaud et Bourcet, 1994). Le psychiatre Christophe André [10] définit l'estime de soi comme une donnée fondamentale de la personnalité, placée au carrefour des 3 composantes essentielles du "soi" : comportementale (capacité à agir), cognitive (regard que l'on porte sur soi) et émotionnelle ou affective (elle dépend de notre humeur de base qu'elle influence largement en retour). Plus le fossé est grand entre l'image de soi et le soi idéal, plus l'estime de soi est ternie. Or, l'estime de soi est aujourd'hui devenue une aspiration légitime de tous, considérée comme une nécessité pour survivre dans une société de plus en plus compétitive [10]. La femme adulte affectée d'une acné persistante du visage est confrontée quotidiennement

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris



Fig 5 : Acné de la femme adulte masquée par du fond de teint.

à des visages à la peau parfaite qui font la couverture des magazines. 70 % de ces patientes utilisent des cosmétiques pour masquer leur acné et les cicatrices (**fig. 5**), alors que l'auto-manipulation des lésions, très fréquente, contribue à aggraver et à pérenniser les marques résiduelles (**fig. 6**). L'ESDaP (*European Society of Dermatology and Psychiatry*) classe l'acné excoriée au sein du spectre des troubles obsessionnels compulsifs au même titre que l'onychophagie et la trichotillomanie [11]. Chez 48 % des femmes, l'acné a un retentissement mar-



Fig 6 : Acné excoriée.

qué sur la qualité de vie, plus marqué que chez l'adolescent. La prise en charge thérapeutique de cette acné et son accompagnement cosmétique constituent donc bien un "nouveau challenge" [1].

BIBLIOGRAPHIE

1. DRENO B. Treatment of adult female acne: a new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:14-19.
2. GOULDEN V *et al.* Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol*, 1997;136:66-70.
3. DRÉNO B *et al.* Large-scale international study enhances understanding

of an emerging acne population: adult females. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015;29:1096-1106.

4. POLI F *et al.* AFAST: an adult female acne treatment algorithm for daily clinical practice. *Eur J Dermatol*, 2018;28: 101-103.
5. PRENEAU S *et al.* Female acne - a different subtype of teenager acne? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:277-282.
6. DI LANDRO A *et al.* Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:1134-1141.
7. SAINT-JEAN M *et al.* Importance of spironolactone in the treatment of acne in adult women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:1480-1490.
8. Acétate de cyprotérone et risque de ménin-giome: recommandations de l'ANSM pour la prise en charge des patients- Lettre aux professionnels de santé 08/10/2018.
9. ZAENGLEIN AL *et al.* Acne vulgaris. *N Engl J Med*, 2018;379:1343-1352.
10. ANDRÉ C, LELORD F. L'estime de soi. Odile Jacob, 1999.
11. GIELER U *et al.* Self-inflicted lesions in dermatology-Terminology and classification- A position paper from the European Society of Dermatology and Psychiatry (ESDaP). *Acta Derm Venereol*, 2013;93:4-12.

Acné : la réponse biologique BIODERMA

D'après la communication du Dr Fabienne Alfonsi (Laboratoire BIODERMA, Lyon).

Dans une peau acnéique, la dysséborrhée entraîne l'oxydation du sébum et une désorganisation de la structure bicouche des lipides intercellulaires, altérant la fonction barrière de la peau. Ainsi, la peau acnéique est "naturellement" déshydratée. Cette déshydratation est majorée par les traitements topiques. L'intolérance à ces topiques entraîne souvent une inobservance thérapeutique.

Sébium Sensitive, soin apaisant anti-imperfections de BIODERMA est recommandé en accompagnement cosmétique des traitements kératolytiques de l'acné du fait de ses 3 propriétés principales :

- réduction de l'inflammation (complexe "InflaStop");
- rééquilibrage de la composition du sébum (technologie "SeboRestore");

– réduction de la production de sébum (gluconate de zinc).

Le complexe "InflaStop", associant énoxolone et actifs antioxydants, réduit l'expression de l'IL-1A pro-inflammatoire et inhibe l'IL8, l'IL17 et le TNF α , cytokines impliquées dans le développement des lésions acnéiques inflammatoires.

La technologie "SeboRestore", grâce au bakuchiol (molécule pure d'origine végétale extraite des graines de babchi, antioxydante biomimétique) préserve le squalène et les acides gras de la photooxydation 2 fois plus efficacement que la vitamine E. Elle évite ainsi la formation de peroxydes de squalène pro-inflammatoires.

Le gluconate de zinc, ciblant la 5 α -réductase de type 1, contrôle l'hyperséborrhée et la surproduction de sébum, et régule la prolifération de *C. Acnes*.

Sébium Sensitive est également hydratante et matifiante. Les études cliniques confirment la réduction de l'hyperséborrhée (**fig. 4**) et l'amélioration de l'hydratation (**fig. 5**).

Du fait de ses effets apaisants rapides – réduction de l'érythème et de la sécheresse (**fig. 6**), des sensations de tiraillement et de brûlure (**fig. 7**) – Sébium Sensitive constitue un excellent accompagnement cosmétique des traitements topiques de l'acné en favorisant l'observance, particulièrement chez la femme adulte.

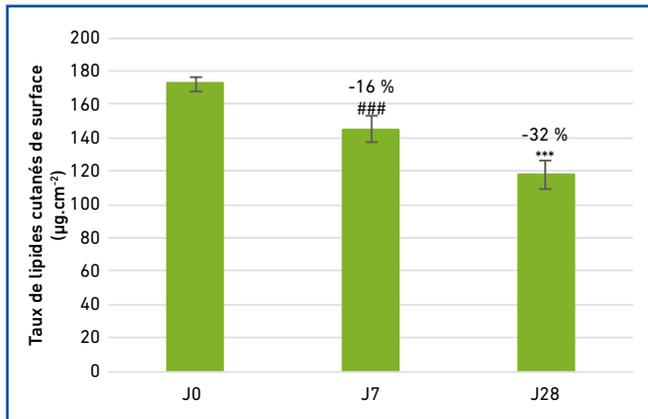


Fig. 4 : Réduction de l'hyperséborrhée. ### p < 0,001 (test de Wilcoxon); ***p < 0,001 (test de Student).

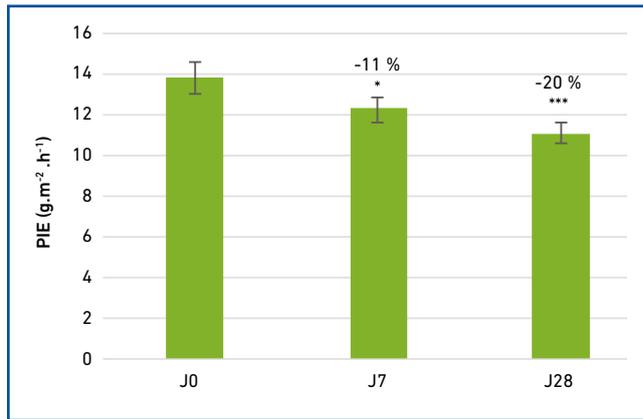


Fig. 5 : Réduction de la perte insensible en eau (PIE). *p < 0,05; ***p < 0,001 (test de Student).

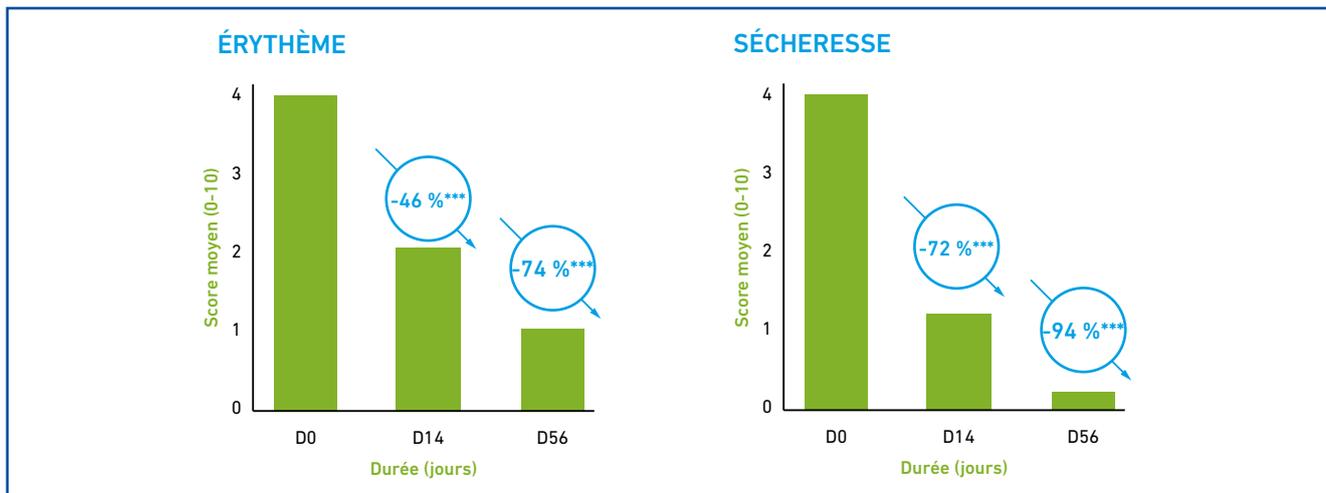


Fig. 6 : Réduction rapide de l'érythème et de la sécheresse.

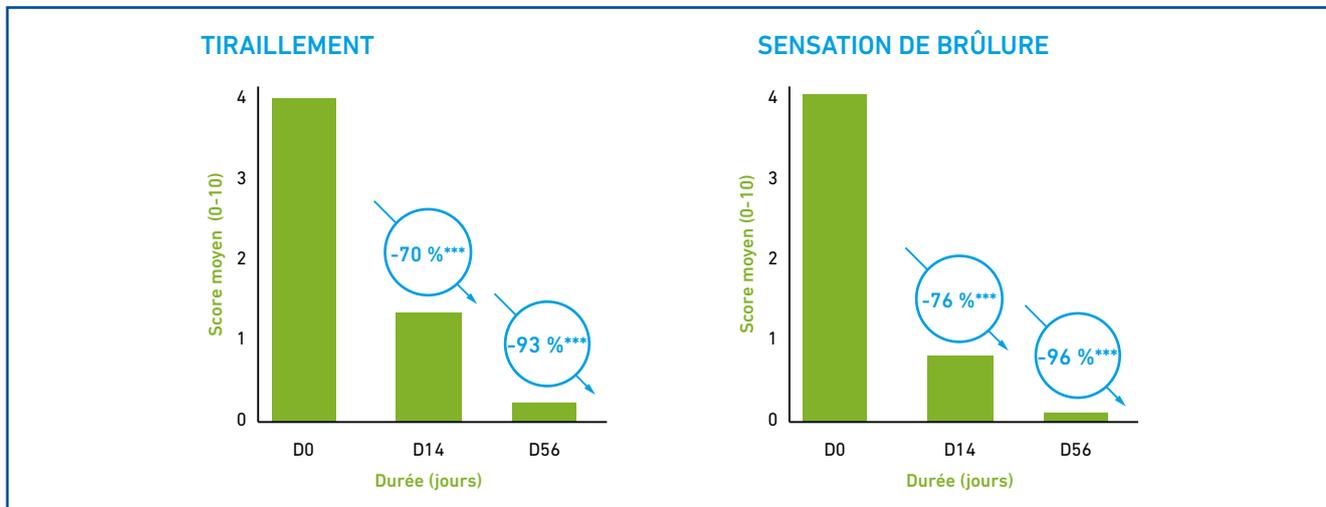


Fig. 7 : Réduction rapide des sensations de tiraillement et de brûlure.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Perturbateurs endocriniens en dermatologie : polémique de plus ou vrai sujet de préoccupation ?

Compte rendu rédigé par N. CHEVALIER^{1, 2, 3}

¹ Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction, CHU de Nice, Hôpital de l'Archet 2, NICE.

² Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) UMR U1065/UNS, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M), Équipe 5 "Cellular Basis and Signaling of Tumor Metabolism", NICE.

³ Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté de Médecine, Institut Signalisation et Pathologie (IFR 50), NICE.

Notre mode de vie "moderne" s'accompagne d'une utilisation croissante, et quasiment ubiquitaire, de produits chimiques, polluants ou non. De nombreux chercheurs ont établi des connexions entre l'exposition à des produits chimiques et des anomalies chez les animaux et chez l'homme, en particulier dans la région des Grands Lacs, fortement industrialisée [1]. Défini en juillet 1991 lors de la conférence de Wingspread, le terme de perturbateur endocrinien environnemental (PEE ou EDC, pour *endocrine-disrupting chemicals*) [2, 3] décrit actuellement toute substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, étrangère à l'organisme, capable d'interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et ainsi d'induire des effets délétères sur l'individu et/ou sa descendance [4]. Une mise au point actualisée sur ce thème a fait l'objet d'un symposium organisé par le laboratoire SVR au cours des JDP. Nous en rapportons les principaux points forts.

Plus de 90 000 composés anthropiques chimiques sont couramment utilisés, principalement dans l'industrie chimique et/ou phytosanitaire [3]. Parmi eux, les composés reconnus comme PEE constituent un groupe très hétérogène incluant des solvants industriels et leurs déchets (polychlorobiphényles [PCB], dioxines), des plastiques (2,2'-bis-4-hydroxyphenyl-propane

ou bisphénol A [BPA]), des plastifiants (phtalates), des pesticides (méthoxychlore, chlorpyrifos, dichlorodiphényltrichloroéthane [DDT]), des fongicides (vinclozoline) et des agents pharmacologiques (diéthylstilbestrol [Distilbène[®], DES], mycotoxines comme la zéaralénone). À ces produits synthétiques s'ajoutent les substances naturelles retrouvées dans l'alimentation humaine comme les additifs de l'alimentation animale (notamment les phytoestrogènes, les isoflavonoïdes et les lignanes contenus dans le soja, la luzerne, le lin... comme la génistéine et le coumestrol). Ces produits sont largement répandus dans notre environnement quotidien, dans l'air, dans l'eau, dans les objets usuels ainsi que dans la chaîne alimentaire en tant que contaminants, surfactants, conservateurs ou encore retardateurs de flamme, y compris dans l'alimentation destinée aux nouveau-nés et aux enfants [2, 4].

L'identification des PEE, et donc de leurs effets, est rendue difficile car les sources d'exposition sont diverses et variables dans le temps et leurs effets spécifiques peuvent être masqués en cas d'exposition multiple, ce qui est habituellement la règle dans la population générale, une exposition massive unique étant plutôt liée à un accident toxicologique [4, 5]. On parle ainsi d'effet cocktail avec possibilité d'addition des concentrations et/ou

des réponses de chaque composé, mais également d'effets synergiques et/ou antagonistes [5]. Par ailleurs, si la description initiale des PEE impliquait un mode d'action *via* des récepteurs hormonaux nucléaires aux stéroïdes (estrogènes, progestérone, androgènes, hormones thyroïdiennes et acide rétinolique), il est reconnu actuellement que les modes d'action sont beaucoup plus complexes et peuvent faire intervenir des récepteurs membranaires, des récepteurs non nucléaires, des récepteurs orphelins et différentes voies de signalisation enzymatique [4].

En dehors des accidents d'exposition qui entraînent des effets déterministes, c'est-à-dire des effets certains et mesurables comme ceux observés avec les rayonnements ionisants, il n'existe que peu de données permettant d'incriminer formellement un PEE dans l'apparition d'une pathologie dans l'espèce humaine. Les deux preuves formelles sont finalement apportées par l'exposition au DES qui détermine, lorsqu'il est administré pendant la grossesse, des anomalies du tractus génital féminin ainsi qu'un adénocarcinome à cellules claires du vagin et, chez l'homme, un hypospadias et une oligospermie [6], dont l'effet est transmis à travers les générations, même en l'absence d'exposition secondaire, *via* des modifications épigénétiques [7]. L'autre preuve est celle fournie par

l'exposition professionnelle au chlorodécone, un pesticide organochloré employé jusqu'en 1993 aux Antilles pour lutter contre le charançon des bananiers, dont les propriétés estrogéniques sont responsables d'un risque accru de cancer de la prostate (OR = 1,77; intervalle de confiance à 95 % : 1,21-2,58) [8].

D'autres anomalies des organes reproducteurs ont été rapportées en lien avec une exposition prénatale aux PEE, en particulier la fameuse hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire de Skakkebaek regroupant quatre entités cliniques [9] : la cryptorchidie (ou non-descente testiculaire), l'hypospadias, l'hypofertilité et le cancer germinale testiculaire. Il existe également de nombreux arguments concernant le rôle d'une exposition aux PEE dans la survenue de pathologies gonadiques chez les femmes, parmi lesquels une surincidence de puberté précoce [4] et la survenue de cancer du sein chez les filles nées de mères exposées au DDT [10]. Il a été également rapporté une plus grande fréquence du syndrome des ovaires polykystiques en lien avec le BPA [7, 11], une diminution de la fertilité [11] et une augmentation de fréquence de l'endométriase [4], même si les mécanismes n'en sont pas toujours bien compris.

La peau, même non lésée, permet une absorption rapide de nombreuses molécules, en particulier des hormones stéroïdes, cette voie d'absorption étant d'ailleurs utilisée très largement en thérapeutique. Cette propriété est également partagée par les PEE et il a ainsi été montré que le BPA avait une pénétration cutanée aisée [12]. Cela est également valable pour d'autres PEE et plusieurs études ont d'ailleurs rapporté des taux plasmatiques élevés de PEE en fonction de l'utilisation des produits cosmétiques [13], quel que soit l'âge de la population, confirmant l'importance d'une prise en compte de cette voie d'exposition.

Il est important de considérer le produit cosmétique dans son ensemble, comprenant à la fois les PEE potentiel-

lement inclus dans la formulation mais également ceux provenant d'une possible migration de l'emballage "vieilli" ou utilisé dans des conditions de vie courante (exposition prolongée à la chaleur par exemple). Parmi les molécules potentiellement incriminées et/ou suspectées, on retiendra les parabènes, les filtres solaires anti-UV dont les benzophénones, les dérivés du camphre... la liste s'allongeant régulièrement [14]. Ils exerceraient leur toxicité aussi bien sur la sphère reproductrice (puberté avancée, troubles de la fertilité) [15, 16] que sur d'autres systèmes endocrines avec apparition possible d'une obésité et/ou de troubles métaboliques [17] comme cela a été rapporté pour d'autres PEE [18].

Les produits cosmétiques constituent donc un réservoir non négligeable d'exposition pluriquotidienne aux PEE. Même si tout n'est pas encore démontré à ce jour d'un point de vue mécanistique, il n'est clairement pas possible de négliger cette voie d'exposition. Les expertises régulièrement menées sous l'autorité de l'ANSES (et de l'ANSM spécifiquement pour les produits cosmétiques) permettront de déterminer la toxicité des diverses molécules suspectées et d'écarter de la consommation les plus dangereuses d'entre elles.

BIBLIOGRAPHIE

1. COLBORN T. Epidemiology of Great Lakes bald eagles. *J Toxicol Environ Health*, 1991;33:395-453.
2. COLBORN T, VOM SAAL FS, SOTO AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect*, 1993;101:378-384.
3. VANDENBERG LN, MAFFINI MV, SONNENSCHNIG C *et al*. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev*, 2009;30:75-95.
4. DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC *et al*. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*, 2009;30:293-342.
5. KORTENKAMP A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect*, 2007;115 Suppl 1:98-105.
6. NEWBOLD RR, PADILLA-BANKS E, JEFFERSON WN. Adverse effects of the model environmental estrogen diethylstilbestrol are transmitted to subsequent generations. *Endocrinology*, 2006;147(6 Suppl):S11-17.
7. FENICHEL P, BRUCKER-DAVIS F, CHEVALIER N. The history of Diethylstilbene(R) (Diethylstilbestrol) told to grandchildren--the transgenerational effect. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015;76:253-259.
8. MULTIGNER L, NDONG JR, GIUSTI A *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010;28:3457-3462.
9. SKAKKEBAEK NE, RAJPERT-DE MEYTS E, MAIN KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*, 2001;16:972-978.
10. COHN BA, LA MERRILL M, KRIGBAUM NY *et al*. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:2865-2872.
11. COHN BA, CIRILLO PM, WOLFF MS *et al*. DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet*, 2003;361:2205-2206.
12. HORMANN AM, VOM SAAL FS, NAGEL SC *et al*. Holding thermal receipt paper and eating food after using hand sanitizer results in high serum bioactive and urine total levels of bisphenol A (BPA). *PLoS One*, 2014;9:e110509.
13. BERGER KP, KOGUT KR, BRADMAN A *et al*. Personal care product use as a predictor of urinary concentrations of certain phthalates, parabens, and phenols in the HERMOSA study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2019;29:21-32.
14. WANG J, PAN L, WU S *et al*. Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int J Environ Res Public Health*, 2016;13:782.
15. BINDER AM, CORVALAN C, CALAFAT AM *et al*. Childhood and adolescent phenol and phthalate exposure and the age of menarche in Latina girls. *Environ Health*, 2018;17:32.
16. GHAZIPURA M, MCGOWAN R, ARSLAN A *et al*. Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. *Reprod Toxicol*, 2017;73:175-183.
17. KOLATOROVA L, SRAMKOVA M, VITKU J *et al*. Parabens and their relation to obesity. *Physiol Res*, 2018;67(Supplementum 3):S465-S472.
18. CHEVALIER N, FENICHEL P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab*, 2015;41:107-115.

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires en tant que conférencier de la part du laboratoire SVR.

Congrès – Journées Dermatologiques de Paris

Méthotrexate dans le psoriasis : 1^{re} ligne de traitement systémique en 2019

Compte rendu rédigé par E. BRENAUT
Service de Dermatologie, CHU de BREST.

Dans le cadre des JDP, le laboratoire Medac a organisé un symposium sur la place du méthotrexate dans le traitement du psoriasis auquel participaient les Prs Manuelle Viguié, Denis Jullien et Carle Paul. Nous en rapportons un résumé.

Méthotrexate dans le psoriasis : une efficacité démontrée

D'après la communication du Pr Denis Jullien (Hôpital Édouard Herriot, Lyon).

Le méthotrexate (MTX) fête cette année son 60^e anniversaire. Cette molécule a été développée en 1950 et utilisée comme agent thérapeutique dans le psoriasis dès 1958. Les mécanismes d'action sont nombreux et débattus.

La biodisponibilité du MTX varie selon le mode d'administration (oral ou sous-cutané). Des études dans la polyarthrite rhumatoïde ont montré que, pour une dose de méthotrexate supérieure à 15 mg par voie orale, la concentration

sanguine n'augmentait pas, contrairement à la voie sous-cutanée qui est donc à privilégier [1].

Les études ont essentiellement évalué le MTX comme bras contrôle de traitements biologiques. Dans une méta-analyse récente, le PASI 75 était atteint chez 45,2 % des patients aux semaines 12-16 [2]. L'étude METOP est le 1^{er} essai randomisé contrôlé de qualité évaluant contre placebo le MTX chez 120 patients avec un psoriasis modéré à sévère [3]. La dose

de départ était de 17,5 mg en voie sous-cutanée avec possibilité d'augmenter la posologie à 22,5 mg en cas de réponse insuffisante. À la semaine 16, le PASI 75 était obtenu chez 41 % des patients sous MTX *versus* 10 % des patients sous placebo ($p = 0,0026$). Le PASI 90 était obtenu chez 18 % des patients sous MTX. La réponse était rapide et durable. Les événements indésirables sévères étaient rares. Les effets secondaires les plus fréquents étaient digestifs et l'augmentation des transaminases.

Méthotrexate dans le psoriasis : les recommandations du groupe Psoriasis de la SFD 2018

D'après la communication du Pr Manuelle Viguié (Hôpital Robert Debré, Reims).

Le groupe Psoriasis (GrPso) de la SFD a émis récemment des recommandations pour le traitement du psoriasis [4]. Chez le patient psoriasique sans comorbidité, le MTX et la photothérapie sont les traitements systémiques conventionnels à initier en 1^{re} intention. La ciclosporine est recommandée lorsqu'une réponse rapide est souhaitée. L'acitrétine a une place limitée, réservée

aux cas de contre-indication de ces trois autres traitements.

Le MTX est également indiqué en 1^{re} ligne de traitement en présence de certaines comorbidités : antécédent de cancer guéri, sclérose en plaques, insuffisance cardiaque, maladie inflammatoire chronique intestinale, risque d'athérosclérose, obésité. En cas de rhumatisme

psoriasique, le MTX est recommandé selon l'EULAR en cas d'atteinte périphérique mais pas axiale.

Certaines situations nécessitent des précautions d'emploi : consommation alcoolique excessive, pathologie hépatique (cirrhose, fibrose), hépatite virale active non contrôlée, désir de procréer, insuffisance rénale (DFG 30-60 mL/min :

adaptation de dose; DFG < 30 mL/min: contre-indiqué).

Parmi les autres formes cliniques de psoriasis, le MTX est recommandé en 1^{re} intention dans les psoriasis palmo-plantaire non pustuleux, unguéal et du cuir chevelu. Dans les psoriasis pustuleux palmoplantaire, pustuleux généralisé et érythrodermique, la ciclosporine est recommandée.

La dose de départ de MTX varie selon l'âge et la fonction rénale, elle est comprise entre 7,5 et 15 mg par semaine, en voie orale ou sous-cutanée.

En entretien, la dose maximale hebdomadaire ne doit pas dépasser 25 mg. Une prise de 5 mg d'acide folique 24 heures après la prise du MTX est recommandée. Enfin, l'association avec un anti-TNF α ou des UVB est possible.

Le bilan préthérapeutique comporte l'hémogramme, le bilan hépatique, la créatininémie, l'albuminémie, le test de grossesse, les sérologies VIH, VHB, VHC ainsi qu'une radiographie thoracique et une échographie hépatique. Le suivi comporte le dosage régulier de l'hémogramme, du bilan hépatique et de la créatininémie. La surveillance hépatique fait appel au dosage du procollagène III tous les 6 à 12 mois ou à un FibroScan tous les 1 à 2 ans.

Méthotrexate dans le psoriasis : l'essentiel pour optimiser votre pratique – cas cliniques

D'après la communication du Pr Carle Paul (Hôpital Larrey, Toulouse).

Pour poser l'indication du traitement, l'évaluation est multidimensionnelle. Les éléments à prendre en considération sont :

- les symptômes (notamment le prurit);
- la sévérité;
- la localisation (exemple des organes génitaux externes, des ongles);
- l'atteinte articulaire;
- la résistance ou non-adhérence aux traitements topiques;
- l'impact psychologique et social.

Il est important de noter le jour de la prise sur l'ordonnance. La voie injectable doit être préférée dans plusieurs situations : à partir d'une dose de 20 mg, efficacité insuffisante ou troubles digestifs. Une surveillance accrue sera effectuée dans

différentes situations : âge > 65-70 ans, insuffisance rénale (DFG < 45 mL/min), dose supérieure à 15 mg et si apparition de macrocytose, anémie, cytopénie ou lymphopénie au cours du traitement. L'association au triméthoprime sulfaméthoxazole (Bactrim[®]) est contre-indiquée et celle aux AINS à éviter (diminution de la clairance rénale du MTX).

La toxicité propre du MTX est rare, mais il est essentiel de dépister certains facteurs de risque : âge > 60 ans, consommation d'alcool, diabète de type 2, obésité, stéatose hépatique non alcoolique, hépatite virale, insuffisance rénale, macrocytose. En cas de facteurs de risque, un FibroScan peut être fait et répété tous les 1 à 3 ans (arrêt du MTX si score > 7,5 kPa).

Les vaccins recommandés sont le DTP, le vaccin anti-grippal et contre le pneumocoque. Les vaccins vivants sont contre-indiqués (BCG, fièvre jaune...). Deux études en rhumatologie ont montré que la capacité d'immunisation était un peu diminuée lors du traitement par MTX. Il est par conséquent conseillé de ne pas prendre le MTX pendant les 2 semaines suivant la vaccination anti-grippale [5].

Le MTX est tératogène et embryotoxique. Chez les femmes, une contraception est recommandée lors du traitement et 1 mois après l'arrêt. Chez les hommes, il faut éviter la conception pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement.

Bibliographie

1. SCHIFF M, WEINBLATT ME, VALENTE R *et al.* Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*, 2014;73:86-94.
2. WEST J, OGSTON S, FOERSTER J. Safety and Efficacy of Methotrexate in Psoriasis: A Meta-Analysis of Published Trials. *PLoS One*, 2016;11:e0153740.
3. WARREN RB, MROWIETZ U, VON KIEDROWSKI R *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP). *Lancet*, 2017;389:528-537.
4. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* on behalf of the Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *JEADV (in press)*.
5. PARK JK, LEE YJ, SHIN K *et al.* Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2018;77:898-904.

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

Confrontation anatomoclinique

Les infiltrats lichénoïdes

→ M.-D. VIGNON-PENNAME
Hopital Saint-Louis, PARIS.

Les infiltrats lichénoïdes sont caractérisés histologiquement par des altérations de la couche basale épidermique. On parle aussi de dermatite de l'interface. Le dermatologue attentif au compte rendu du pathologiste verra mentionner les termes d'*apoptose* (corps ronds éosinophiles traduisant la mort de la cellule basale), de *vacuolisation* ou de dégénérescence vacuolaire (formation de vacuoles intracellulaires avec imbibition œdémateuse), d'*incontinence pigmentaire* (mottes de mélanine dispersées dans le derme superficiel, conséquences des altérations de l'interface), et puis d'*infiltrat inflammatoire* de densité, de distribution et de composition variables.

Les infiltrats lichénoïdes regroupent de nombreuses dermatoses hétérogènes ayant en commun des altérations de la basale épidermique. Le diagnostic s'appuie avant tout sur les informations cliniques et sur :

- le type et l'intensité des altérations de la basale ;
- la composition et la distribution de l'infiltrat inflammatoire ;
- l'intensité de l'incontinence pigmentaire ;
- la coexistence avec d'autres altérations tissulaires (spongieuse, infiltrat granulomateux, altérations vasculaires...).

Lichen plan et ses variants

>>> Le lichen plan est l'archétype des dermatoses lichénoïdes. Sous le microscope, le diagnostic est facile. Il associe un infiltrat dermique superficiel en bande collé à l'épiderme et des altérations épidermiques (hyperkératose, hypertro-

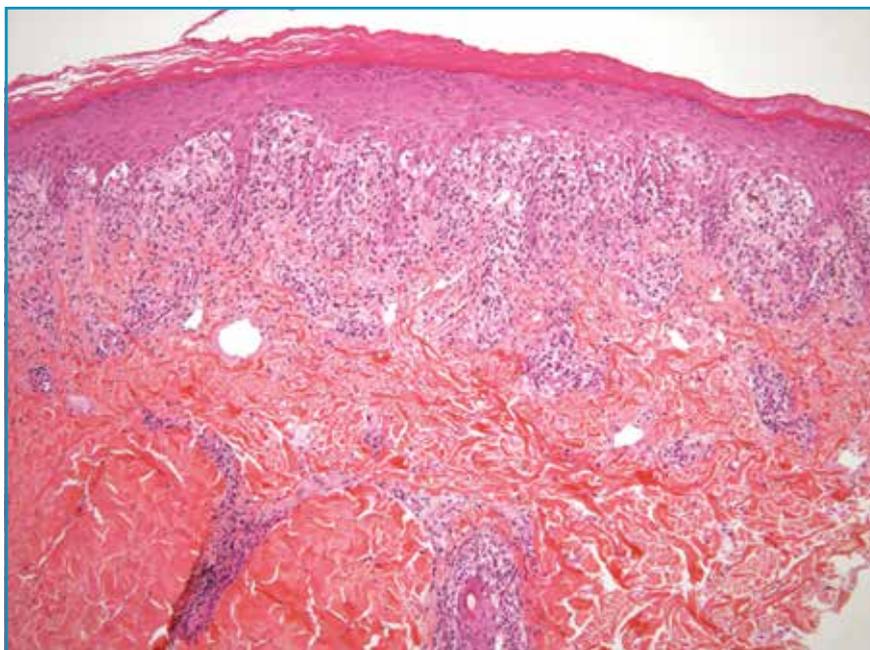


Fig. 1 : Lichen; corps apoptotiques; infiltrat en bande dissociant la basale.

phie kératinocytaire, hypergranulose, kératinocytes nécrotiques sur la basale avec dissociation par des lymphocytes). La silhouette épidermique est très particulière avec une acanthose irrégulière et un découpage de la basale dit en arcades avec des crêtes effilées (fig. 1).

Le lichen plan peut être atrophique, hypertrophique ou verruqueux. Il peut être bulleux par clivage de la zone de jonction en réponse à d'intenses altérations basales, érosif, pemphigoïde (associé à des bulles sous-épidermiques avec dépôts linéaires d'IgG ou C3). Il peut être aussi pigmentogène avec peu d'infiltrat, peu d'altérations de l'interface et une intense incontinence pigmentaire.

>>> Parmi les dermatoses linéaires, le lichen *striatus* peut être évoqué histologiquement si l'infiltrat lichénoïde est

circonscrit et s'il existe une extension de l'infiltrat lymphocytaire en profondeur au contact des pelotons sudoraux.

>>> Dans le lichen *nitidus*, l'infiltrat est également focal, bien limité, collé à l'épiderme qu'il soulève, fait de lymphocytes et d'histiocytes parfois plurinucléés. L'infiltrat est donc ici granulomateux.

Infiltrats lichénoïdes d'origine médicamenteuse

Les toxidermies lichénoïdes se distinguent du lichen plan par la présence de nécroses kératinocytaires suprabasales, la parakératose, la spongieuse et la présence de polynucléaires éosinophiles. Toutefois, ces signes distinctifs ne sont pas constants et le diagnostic est anatomoclinique.

>>> L'érythème pigmenté fixe est un diagnostic essentiellement clinique. Au microscope, lors de la phase inflammatoire, il existe un dense infiltrat lymphocytaire dermique superficiel et des altérations lichénoïdes de la basale épidermique. Au cours de l'évolution, l'infiltrat diminue en intensité et l'on voit surtout les mélanophages.

>>> Dans l'érythème polymorphe, les nécroses épidermiques sont plus étagées, les kératinocytes de la basale sont nécrotiques, vacuolisés, dissociés par des lymphocytes et le derme superficiel contient un infiltrat lichénoïde (fig. 2).

Lupus érythémateux et dermatomyosite

Au cours du lupus et de la dermatomyosite, les altérations de la jonction se traduisent par une vacuolisation plus que par une apoptose. L'infiltrat lymphocytaire est présent dans l'ensemble du derme avec un renforcement péri-pilaire (fig. 3). Il est classiquement discret dans la dermatomyosite. Les dépôts interstitiels de mucine sont fréquents. Selon la présentation clinique, d'autres signes peuvent se voir, tels qu'une atrophie de l'épiderme, une hyperkératose folliculaire, une incontinence pigmentaire. Dans certaines formes de lupus, les altérations de l'interface manquent, l'infiltrat lymphocytaire est associé à des polynucléaires neutrophiles. La photosensibilité du lupus peut s'exprimer histologiquement par la présence de nombreuses nécroses étagées dans l'épiderme à la façon d'un érythème polymorphe.

Pityriasis lichénoïde

Faire le diagnostic de pityriasis lichénoïde n'est pas toujours facile et les signes histologiques varient dans leur intensité selon le stade évolutif des lésions et selon le caractère aigu ou chronique de la dermatose. Ils asso-

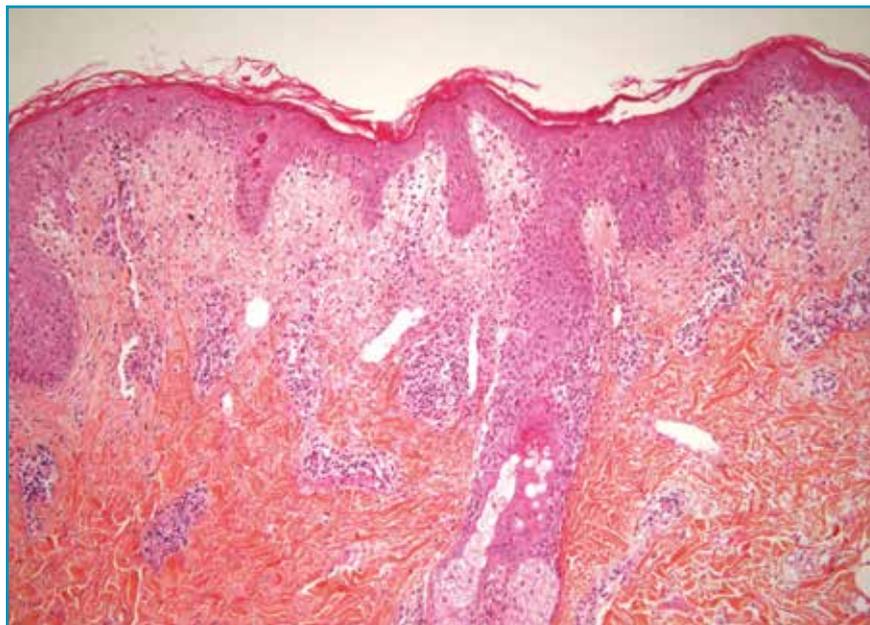


Fig. 2 : Érythème polymorphe; nécroses étagées; œdème du derme papillaire; lymphocytes s'insinuant dans la basale.

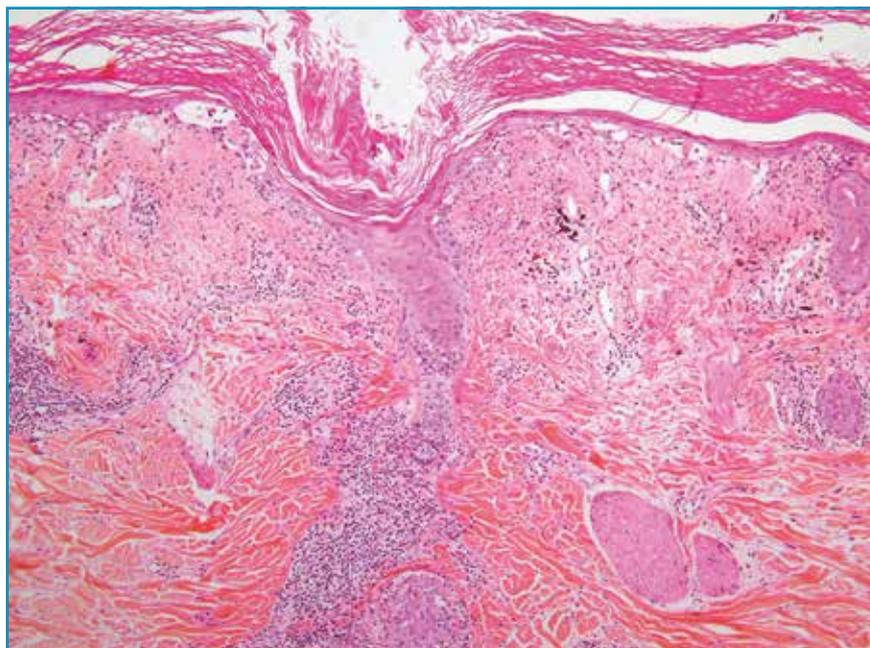


Fig. 3 : Lupus érythémateux; hyperkératose orthokératosique; atrophie épidermique; vacuolisation basale; infiltrat périvasculaire et péri-pilaire.

cient une atteinte focale, bien limitée des lésions avec une squame parakératosique épaisse, un infiltrat lymphocytaire qui peut être abondant occupant le

derme superficiel, dissociant les couches basales de l'épiderme et comportant une exocytose en mouchetures dans les couches moyennes et superficielles

■ Confrontation anatomoclinique

du corps muqueux. Les nécroses kératinocytaires sont basales à la façon d'un lichen mais aussi étagées (**fig. 4**).

■ Maladie du greffon contre l'hôte

À tous les stades de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), il existe des altérations de l'interface dermo-épidermique caractérisées par une apoptose kératinocytaire basale qui peut aussi toucher les annexes pilaires et sudorales. L'image typique est celle de *satellite cell necrosis* où le lymphocyte est en contact étroit avec le kératinocyte apoptotique. L'infiltrat lymphocytaire dermique superficiel est souvent peu abondant mais peut aussi être tout à fait comparable à celui d'un lichen.

■ Kératose lichénoïde striée

Dans cette maladie rare, l'infiltrat est lichénoïde, difficile à différencier d'un lichen en l'absence d'information clinique.

■ Autres

De nombreuses dermatoses peuvent comporter une image lichénoïde sous le microscope. Parmi elles, la plus fréquente est certainement la kératose lichénoïde bénigne ou solitaire (forme de kératose séborrhéique inflammatoire), indistinguable du lichen pour le pathologiste. D'autres sont plus rares

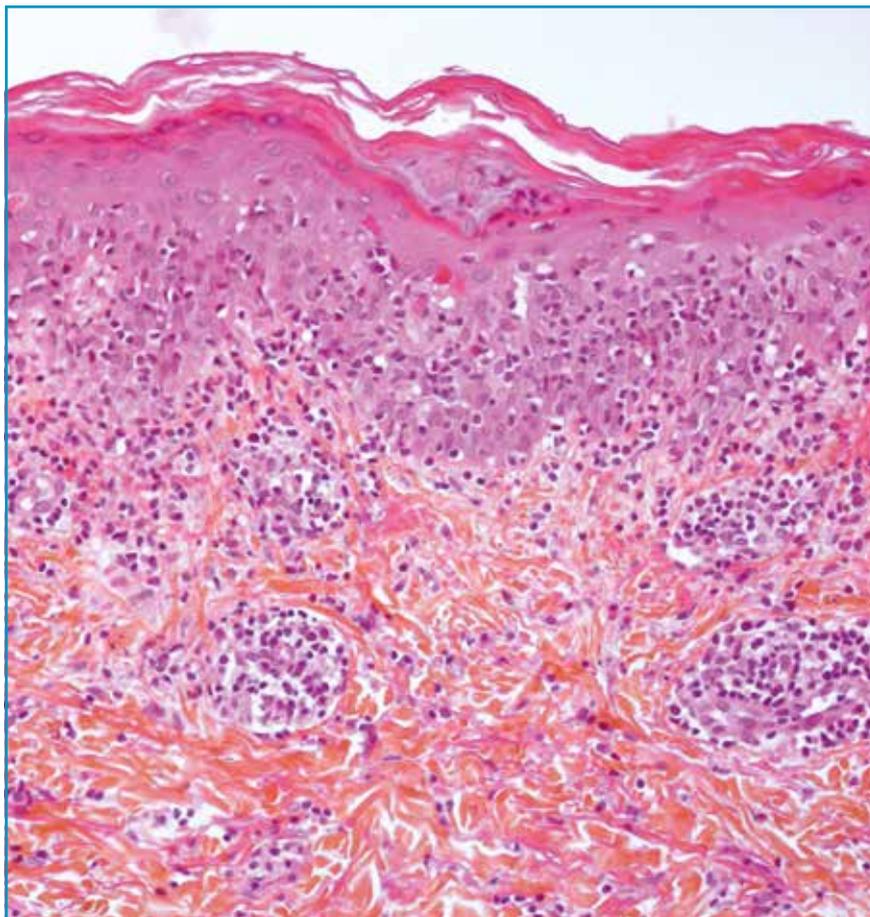


Fig. 4 : Pityriasis lichénoïde; parakératose; nécroses étagées; migration lymphocytaire dans le corps muqueux.

comme le pemphigus paranéoplasique, le *prurigo pigmentosa*, la maladie de Still dans sa forme persistante. Et puis, il y a celles qu'il ne faut pas oublier comme la syphilis secondaire où les plasmocytes, s'ils sont présents, peuvent alerter, et le mycosis fongoïde

où la corrélation anatomoclinique est particulièrement précieuse à l'établissement du diagnostic.

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

Immunologie pour le praticien

Les différentes populations lymphocytaires et leur identification



O. DEREURE
Service de Dermatologie,
Université de MONTPELLIER.

Les lymphocytes représentent le support cellulaire de l'immunité adaptative, d'activité retardée mais plus spécifique de l'agent agresseur et dotée d'une "mémoire" immunitaire et donc plus efficace que l'immunité innée même si cette dernière reste très importante. Les lymphocytes sont organisés en diverses populations fonctionnelles spécialisées qui continuent encore aujourd'hui à être identifiées et décryptées.

À ce jour, 3 grandes catégories de lymphocytes ont été identifiées :

- les lymphocytes T (car maturation dans le Thymus, support de l'immunité dite cellulaire) ;
- les lymphocytes B (car maturation dans la Bourse de Fabricius intestinale chez l'oiseau mais dans le thymus également chez l'homme, support de l'immunité humorale) ;
- les lymphocytes *Natural Killer* (NK).

Les lymphocytes T eux-mêmes se répartissent en diverses sous-catégories aux

fonctions spécialisées, qui sont identifiables par l'expression différentielle de certaines molécules de surface appelées CD pour *Cluster of Differentiation*, en réalité des marqueurs de différenciation lymphocytaire qui continuent à être décrits actuellement au fur et à mesure que les connaissances s'affinent. Même si l'adéquation entre l'expression de ces CD et la fonction du lymphocyte correspondant n'est pas absolue, elle reste intéressante pour identifier ces populations fonctionnelles en pratique.

Ainsi, on peut schématiquement décrire les principales populations suivantes :

● **Les lymphocytes T**, très généralement CD2+ et CD3+, au sein desquels on identifie :

■ **Les lymphocytes T dits "auxiliaires" ou "Helpers"** (TH) CD2+ CD3+ CD4+ qui ont un rôle d'amplification globale de la réponse immune adaptative, rôle plutôt indirect en activant les effecteurs directs de cette réponse qui sont les lymphocytes cytotoxiques, NK et B ; ces lymphocytes auxiliaires sont, eux aussi, séparés en 3 sous populations :

- TH1 sécrétant de l'interféron gamma et de l'interleukine 2 (IL2), lesquels sont notamment impliqués dans la réponse anti-infectieuse (hors parasites) ;
- TH2 sécrétant de l'IL4 et de l'IL5, impliqués dans l'immunité antiparasitaire et dans certaines affections allergiques au sens large du terme, notamment la dermatite atopique ;
- TH17 sécrétant de l'IL17 qui a un rôle pro-inflammatoire dans certaines affections telles que le psoriasis.

■ **Les lymphocytes T dits cytotoxiques** CD2+ CD3+ CD8+ qui ont un rôle cytotoxique spécifique sur les cibles exprimant les antigènes cibles de leurs récepteurs, par contact direct lymphocyte/cellule cible (notamment par la sécrétion de molécules toxiques telles que perforine, granzyme ou TIA1), soit plus indirect grâce au mécanisme de cytotoxicité dépendant des anticorps spécifiques de la cible ; les cibles sont essentiellement des cellules tumorales ou infectées, en particulier par des virus.

■ **Les lymphocytes T/NK**, qui expriment les marqueurs CD3 et CD56, sont intermédiaires entre immunité innée et adaptative et, contrairement aux autres lymphocytes, ne reconnaissent pas des fragments peptidiques présentés par la molécule HLA mais des glycolipides présentés par une molécule de membrane des cellules dendritiques, le CD1d, structurellement proche de la molécule HLA classe I.

■ **Les lymphocytes T régulateurs**, qui expriment CD3, CD4, CD25 et FoxP3, ont un rôle inhibiteur vis-à-vis des autres catégories de lymphocytes et donc freinent la réponse immune ; cet effet inhibiteur est nécessaire dans certaines situations (mettre fin à la réponse immune quand elle a atteint son but, éviter le développement d'une auto-immunité) mais peut se révéler délétère dans certains cas (frein anormal à la réponse antitumorale).

■ **Les lymphocytes T γ/δ** ainsi nommés en raison de l'expression d'un type particulier de récepteur T membranaire constitué des chaînes gamma et delta

Immunologie pour le praticien

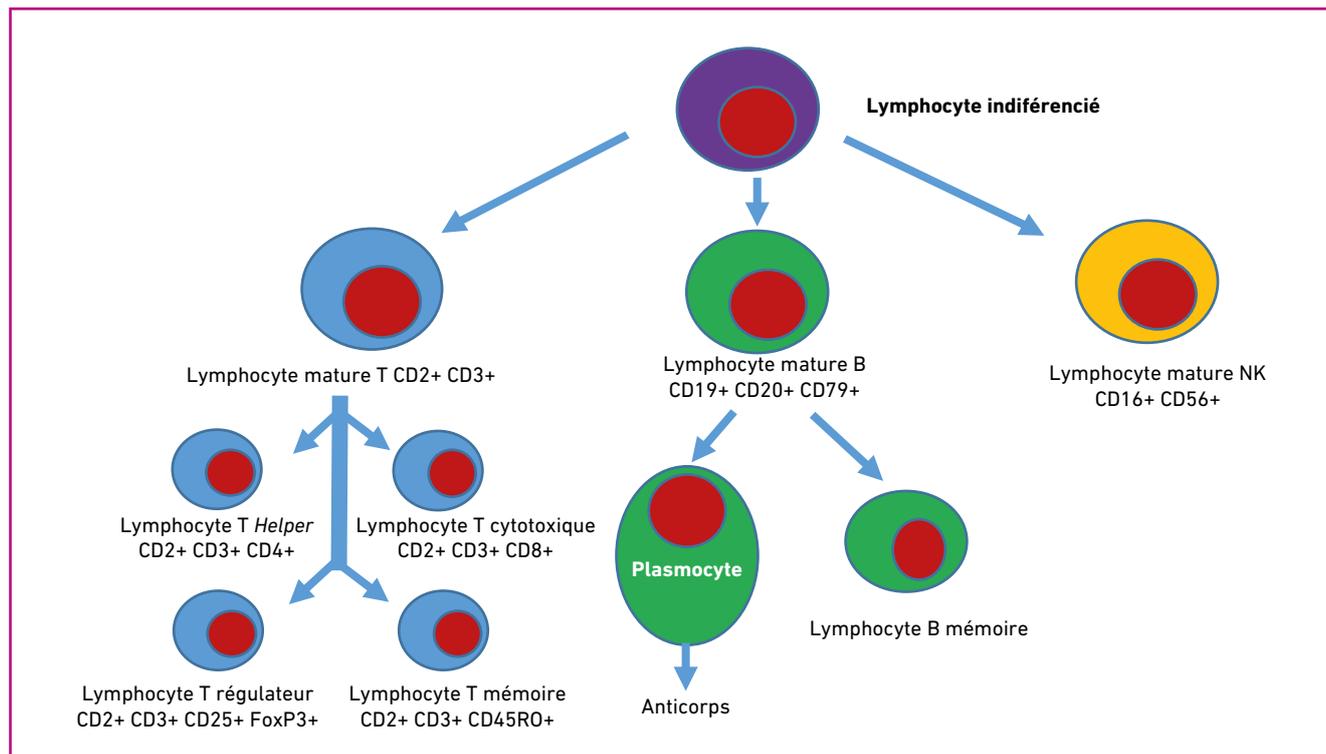


Fig. 1 : Principales populations lymphocytaires

contrairement aux autres lymphocytes où le récepteur associe des chaînes alpha et bêta ; ce sous-type rare (5 %) de lymphocyte, assez précoce dans la différenciation des lymphocytes T, répond à des antigènes particuliers non présentés par des molécules HLA et se localise notamment dans la muqueuse intestinale.

■ **Les lymphocytes T “mémoire”** de phénotype CD2+ CD3+ CD45RO+, qui recirculent en permanence dans le sang et les organes lymphoïdes, peuvent être activés plus rapidement en cas de second contact avec l’antigène et sont dotés d’un seuil d’activation plus faible que les cellules dites “naïves”.

● **Les lymphocytes B**, très généralement CD19+, CD20+ CD79a+, qui se différencient en plasmocytes sécréteurs d’anticorps sous l’influence des lymphocytes auxiliaires et en lymphocytes B mémoire.

● **Les lymphocytes NK** ou cellules NK, qui n’expriment pas les marqueurs des

lymphocytes T ou B mais CD16 et CD56 ; ils n’appartiennent pas *stricto sensu* à l’immunité adaptative (mais plutôt à l’immunité innée) car ils sont pourvus d’une capacité de cytotoxicité spontanée (“naturelle”), notamment antitumorale, indépendante d’un réarrangement génétique (contrairement à tous les autres lymphocytes) et d’une présentation antigénique par les cellules dendritiques.

La répartition de ces différentes catégories de lymphocytes dépend de la zone anatomique du système lymphoïde avec, par exemple, une prédominance de lymphocytes B dans les centres germinatifs des ganglions alors que les lymphocytes T dominent dans les zones paracorticales.

Les principaux marqueurs de différenciation (CD2, 3, 4, 8, 19, 20, 56, 79a) sont utilisés en routine pour identifier ces différentes populations fonctionnelles par immunohistochimie ou cytométrie de flux notamment. D’autres sont éga-

lement utilisés dans certaines circonstances pour analyser notamment l’état d’activation des lymphocytes (CD30, CD25, CD52, CD69, FoxP3), l’expression de molécules impliquées dans l’apoptose lymphocytaire post-activation (CD95) ou encore certaines populations particulières normales ou pathologiques (cellules de Sézary CD26- CD158k +).

Ces molécules de surface peuvent également représenter la cible de certains anticorps monoclonaux ou de petites molécules utilisé(e)s en thérapeutique (surtout dans des lymphomes et certaines maladies auto-immunes), notamment des molécules anti-CD4, anti-CD20 (rituximab) anti-CD30 (brentuximab), anti-CD25 (denileukin diftitox), anti-CD52 (alemtuzumab), anti-CD158k, etc.

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



ABONNEZ-VOUS
et recevez la revue
chez vous
[FEUILLETER LA REVUE >](#)

Quoi de neuf dans les dermatoses neutrophiliques ?

C. Le Pelletier

COMPTE RENDU 14ES JIRD

REVUES GÉNÉRALES

Le lentigo malin, quoi de neuf ?

La dermatite atopique d'aujourd'hui et de demain

Comment gérer la mycosis fongique en 2018

L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE 2017



27 AVRIL 2018

Quoi de neuf en lasers ?

Cette année aura encore été une année fructueuse en innovations et études cliniques. Faisons le point sur ces données, qu...



25 AVRIL 2018

Quoi de neuf en chirurgie ?



22 AVRIL 2018

Quoi de neuf en dermatologie esthétique ?



20 AVRIL 2018

Quoi de neuf en dermatologie pédiatrique ?



8 AVRIL 2018

Quoi de neuf dans les pathologies tumorales cutanées ?



16 JANVIER 2019

Rux confins de la dermatologie



11 JANVIER 2019

La dermatite atopique d'aujourd'hui et de demain

Retransmission EN DIFFÉRÉ de la webconférence interactive

Quoi de neuf dans le psoriasis ?

Actualités et perspectives des grands congrès 2018

Accédez aux vidéos

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

Cette webconférence est organisée avec le soutien institutionnel de



LES 14ES JIRD



+ riche + interactif + proche de vous



“ MA PEAU
C’EST MA VIE,
MON DERMATO
EN EST L’EXPERT ”

MAEVA, 2 ANS

suivie pour une maladie de peau