

# réalités

n° 290

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

**Lymphomes cutanés : avancées et perspectives**

**Lésions blanches de la muqueuse buccale**

**Maladies systémiques en pédiatrie :  
quelques repères pour s'y retrouver**

**Pemphigoïde de la grossesse**

**Érythème pigmenté fixe :  
une forme particulière d'hypersensibilité médicamenteuse**

**Vitamine D : les nouveaux rôles physiologiques**

**Maladies inflammatoires et oblitérantes  
des vaisseaux cutanés**



## 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

## SECRÉTARIAT 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<sup>er</sup> trimestre 2020

## Sommaire

Mars 2020

n° 290

## REVUES GÉNÉRALES

- 7 Lymphomes cutanés : avancées et perspectives en 2020**  
C. Ram-Wolff
- 12 Lésions blanches de la muqueuse buccale**  
M.-H. Tessier, E. Vigarios
- 20 Maladies systémiques en pédiatrie : quelques repères pour s'y retrouver**  
I. Melki
- 27 Pemphigoïde de la grossesse**  
V. Seta
- 31 Érythème pigmenté fixe : une forme particulière d'hypersensibilité médicamenteuse**  
**Recommandations du groupe FISARD de la Société française de dermatologie**  
S. Wanin

## MICRONUTRITION ET MÉDECINE FONCTIONNELLE

- 36 Vitamine D : les nouveaux rôles physiologiques**  
S. Béchaux



## CONFRONTATION ANATOMOCLINIQUE

- 39 Maladies inflammatoires et oblitérantes des vaisseaux cutanés**  
M.-D. Vignon-Pennamen

Un bulletin d'abonnement est en page 35.

Image de couverture  
©Romariolen@shutterstock.



# 16<sup>es</sup> JOURNÉES INTERACTIVES DE RÉALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN DERMATOLOGIE

**Jeudi 15 et vendredi 16 octobre 2020**

**Palais des Congrès – Versailles**

**Jeudi 15 octobre 2020**  
**Épigénétique et génétique**

Pr Smaïl Hadj-Rabia

**Dermatoses infantiles systémiques**

Dr Maryam Piram

**Vendredi 16 octobre 2020**  
**La main en dermatologie**

Prs Camille Francès et Philippe Berbis



STÉRÉOTYPES • STIGMATISATION • PRESSION SOCIALE

**55%**

des patients déclarent que leur dermatose **impacte leur productivité au travail**

**82%**

des patients considèrent que leur rosacée n'est **pas totalement contrôlée**

**37%**

des patients affirment que leurs amis et proches **ne comprennent pas leur pathologie**

LE FARDEAU DE

# LA ROSACÉE

## Il est grand temps d'en parler

Le fardeau de la rosacée est une réalité pour les patients qui va au-delà de ce que l'on peut voir. Stéréotypes, pression sociale, stigmatisation ont un impact fort sur le quotidien des patients. Le tout dans un silence assourdissant !

Avoir comme objectif de traitement IGA 0 "guéri" est possible. Cela permettra de soulager ce fardeau que ressentent les patients au quotidien afin qu'ils vivent mieux et plus longtemps sans avoir à se soucier de leur rosacée.

Une enquête internationale "Rosacée : au-delà du visible", sur la réalité du fardeau de cette maladie a été menée dans 6 pays. 710 personnes atteintes de rosacée et 554 médecins ont été consultés afin de fournir une vision à 360° du retentissement de cette dermatose affichante.

Rosacée  
Au-delà  
du visible



Pour plus d'informations sur l'enquête "Rosacée, au-delà du visible" flashez ce QR code

 GALDERMA

## Revue générale

# Lymphomes cutanés : avancées et perspectives en 2020

**RÉSUMÉ :** Une nouvelle classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés a été publiée en 2018 et intègre quelques entités nouvelles ainsi que quelques modifications dans la description de certaines entités préexistantes. Des recommandations de prise en charge du mycosis fongoïde (MF) et du syndrome de Sézary (SS) ont également été publiées récemment. Enfin, de nouveaux traitements impliquant des immunomodulateurs et anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé et le syndrome de Sézary. De nombreux travaux collaboratifs sont en cours en 2020 sur le plan national via le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés (GFELC) et sur le plan international dans le domaine des lymphomes cutanés.



**C. RAM-WOLFF**

Service de Dermatologie,  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

La prise en charge des lymphomes cutanés primitifs a connu ces dernières années des avancées thérapeutiques, nosologiques et physiopathologiques. Ce sont le mycosis fongoïde (MF) et le syndrome de Sézary (SS) qui ont bénéficié des avancées les plus marquantes.

### Avancées et perspectives diagnostiques

Ces dernières décennies, la classification World Health Organization-European Organization for Research and Treatment of Cancer (WHO-EORTC) publiée en 2005 a servi de *gold standard* pour le diagnostic et la classification des lymphomes cutanés [1]. La majeure partie de cette classification a été reprise dans la classification de l'ensemble des tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques WHO de 2008 puis de 2016 [2]. Une nouvelle classification WHO-EORTC a été publiée en 2018 et intègre quelques entités nouvelles ainsi que quelques modifications dans la description de certaines entités préexistantes. Des données de survie et de fréquence y ont également été ajoutées [3].

Parmi les nouveautés de cette classification, le MF pilotrope a longtemps été considéré comme ayant un pronostic moins bon que le MF classique. Cependant, des études anatomocliniques récentes ont défini un sous-groupe de MF pilotropes débutants (**fig. 1**), très indolents, avec un excellent pronostic, à différencier des formes plus agressives [4, 5].

Parmi les avancées diagnostiques, on peut citer la méthode de séquençage haut débit du gène du TCR $\beta$ , qui est plus sensible que la PCR dans le diagnostic des MF aux stades précoces et représente un marqueur pronostique [6]. Un PHRC comparant l'évolution du clone tumoral



**Fig. 1 :** Mycosis fongoïde pilotrope débutant.

## I Revues générales

par cette méthode chez des patients traités par électrothérapie corporelle totale *versus* photothérapie est sur le point de débiter. Par ailleurs, le PHRC national DIAPREMYF évaluant une combinaison de biomarqueurs sanguins pour le diagnostic précoce de mycosis fongoïde (dont TOX, Twist-1, PLS3/T-plastine, KIR3DL2, NKp46) vient de terminer son recrutement d'environ 600 patients.

Concernant le syndrome de Sézary, la mise en évidence de l'atteinte sanguine est cruciale pour établir le diagnostic. Selon les nouvelles recommandations européennes de l'EORTC, la cytométrie de flux est devenue la méthode de référence pour évaluer l'atteinte sanguine des lymphomes T cutanés type MF/SS, supplantant le comptage manuel sur frottis sanguin de cellules de Sézary, trop subjectif. Ainsi, en cytométrie de flux, la population T CD4+CD26- ou T CD4+CD7- peut être utilisée pour mesurer l'atteinte B de la classification TNMB. Les patients sont classés B0 si ces sous-populations lymphocytaires sont inférieures à 250/mm<sup>3</sup>, B1 si elles sont comprises entre 250 et 1 000/mm<sup>3</sup> et B2, c'est-à-dire Sézary, si l'une de ces sous-populations lymphocytaires est supérieure ou égale à 1 000/mm<sup>3</sup>, en association avec un clone T circulant significatif [7]. De nouveaux biomarqueurs diagnostiques sont également bien décrits comme le KIR3DL2 (CD158k). Une étude récente a mis en évidence que la présence d'un taux de cellules KIR3DL2+ supérieur à 200/μL est corrélé au diagnostic de syndrome de Sézary avec une très grande sensibilité et une très grande spécificité. Ce marqueur diagnostique peut être très utile, notamment chez les patients lymphopéniques [8].

Parmi les autres nouveautés de la classification, la lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules remplace l'ancienne entité provisoire "lymphome T cutané CD4 pléomorphe à petites et moyennes cellules". Cliniquement, on observe une



**Fig. 2 :** Lymphoprolifération T cutanée primitive CD4+ à petites et moyennes cellules.

plaque ou un nodule souvent unique (**fig. 2**), parfois multiples, siégeant principalement sur la tête, le cou ou le haut du tronc. Histologiquement, on observe un infiltrat dense dermique nodulaire ou diffus de cellules T CD4+ pléomorphes de taille petite et moyenne. Elles expriment les marqueurs T *helper* folliculaires. L'évolution est indolente et le pronostic excellent [3].

Concernant les lymphomes B, les 3 principaux types de lymphomes B cutanés sont le lymphome B cutané de la zone marginale, le lymphome B cutané centrofolliculaire et le lymphome B cutané de type membre inférieur. Une étude rétrospective a montré que la mutation MYD88<sup>L265P</sup> est très fréquente dans les lymphomes B cutanés de type membre inférieur, ce qui peut être une aide diagnostique et c'est aussi un facteur indépendant de mauvais pronostic [9]. Parmi les nouveautés, l'ulcère cutanéomuqueux EBV+ apparaît dans la classification WHO-EORTC de 2018 des lymphomes B cutanés comme entité provisoire. Il s'agit d'une ulcération unique cutanée ou muqueuse EBV induite apparaissant chez les sujets immunodéprimés [3].

## Avancées et perspectives thérapeutiques

Conformément aux recommandations de l'EORTC actualisées en 2017, le traitement de première intention du MF (sans érythrodermie ni tumeur, ni adénopathie) est un traitement local : dermocorticoïdes, gel de chlorméthine ou photothérapie type PUVA ou UVB, voire une radiothérapie locale (si paucilésionnel) [10]. Un essai clinique de phase II évaluant le resiquimod topique est actuellement en cours.

En cas de forme érythrodermique d'emblée ou de syndrome de Sézary ou en cas de MF échappant aux traitements locaux, on propose un traitement systémique comme l'interféron  $\alpha$  (3 millions d'unités 3 fois par semaine en injections sous-cutanées, la dose pouvant être augmentée en cas de réponse insuffisante, seul ou associé à la PUVAthérapie). Le méthotrexate peut également être prescrit à faible dose (15 à 25 mg/semaine). Le bexarotène est une autre alternative, seul ou en association avec l'interféron ou la PUVAthérapie. L'électrothérapie corporelle totale est également une possibilité dans les formes étendues de MF. Elle consiste en une irradiation superficielle de l'ensemble du revêtement cutané. Ce traitement n'est cependant disponible en France que dans très peu de centres et il existe un taux élevé de rechute justifiant d'un traitement d'entretien au décours. Dans les formes érythrodermiques ou les syndromes de Sézary, on peut également proposer des séances de photophérèse en association ou non aux traitements systémiques précédents.

De nouveaux traitements impliquant des immunomodulateurs et anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé et le syndrome de Sézary :

>>> La romidepsine est un inhibiteur d'histone déacétylase initialement approuvé aux États-Unis après 2 études pivot de phase II. Cette molécule est

disponible en France en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dans les lymphomes T cutanés ayant échappé à au moins une ligne systémique. Elle s'utilise en intraveineux à la dose de 14 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15, par cycles de 28 jours. Les études montrent un taux de réponse globale d'environ 33 %. Les effets secondaires sont nombreux mais de grade faible à modéré : cytopénies, fatigue, nausées, vomissements, dysgueusie, diarrhées, anorexie, infections, principalement [11]. Le vorinostat est un autre inhibiteur d'histone déacétylase *per os* disponible en ATU.

>>> Le brentuximab vedotin est un anticorps anti-CD30 couplé à un poison du fuseau. Ce traitement a l'autorisation de mise sur le marché dans les lymphomes cutanés exprimant CD30. Il s'utilise en intraveineux à la dose de 1,8 mg/kg toutes les 3 semaines. Une récente étude de phase III montre une réponse globale dans les MF de 50 % dont 10 % de réponses complètes. L'apparition d'une neuropathie périphérique est très fréquente, limitant l'utilisation de ce traitement [12].

>>> Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CCR4, molécule impliquée dans la domiciliation cutanée et exprimée de façon constante par les cellules de Sézary et certaines sous-populations de lymphocytes T régulateurs. Il est disponible après échec d'une ligne de traitement systémique. Le mogamulizumab a montré son efficacité sur la survie sans progression dans l'étude de phase III randomisée ouverte *versus* vorinostat MAVORIC. L'efficacité semble supérieure dans les SS par rapport aux MF. Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on observe des réactions à la perfusion et des *rash* cutanés [13]. Des effets indésirables auto-immuns sont également rapportés.

Dans le cadre d'essais thérapeutiques, de nombreux anticorps monoclonaux sont en cours d'évaluation dans le MF/SS :

l'anticorps anti-KIR3DL2, l'anticorps anti-CD70, l'anticorps anti-PDL1...

Concernant l'anti-KIR3DL2, les résultats de l'étude de phase I montrent un taux de réponse globale de 36,4 % dans les MF/SS et, parmi eux, 43 % de réponse chez les patients Sézary. La tolérance est excellente [14]. L'essai clinique de phase II est actuellement en cours chez des patients en rechute après mogamulizumab.

Chez les patients atteints de MF de stade avancé ou de syndrome de Sézary, il faudra envisager une allogreffe médullaire. Plusieurs études rétrospectives ont démontré son intérêt, une étude montre une survie globale à 2 ans de 57 %. L'allogreffe implique la disponibilité d'un donneur compatible (fratrie ou sur fichier), l'absence de comorbidités lourdes, un âge classiquement inférieur à 65 ans et une rémission prégreffe quasi complète, voire complète [15]. Actuellement, en France, l'étude prospective CUTALLO (NCT02520908) vise à étudier l'efficacité de l'allogreffe dans ces maladies.

Concernant les autres lymphomes cutanés, il a été montré l'efficacité de l'association corticothérapie + méthotrexate dans le lymphome sous-cutané type panniculite  $\alpha\beta$ , plus efficace et mieux tolérée que la chimiothérapie [16]. Une série récente a mis en évidence

## POINTS FORTS

- Une nouvelle classification WHO-EORTC des lymphomes cutanés a été publiée en 2018.
- La cytométrie de flux est devenue la méthode de référence pour évaluer l'atteinte sanguine des lymphomes T cutanés type MF/SS.
- De nouveaux traitements impliquant des immunomodulateurs et anticorps monoclonaux sont désormais disponibles pour traiter le MF au stade avancé et le syndrome de Sézary en ATU, AMM ou dans le cadre d'essais cliniques.

que la mutation du gène *HAVCR2* est associée à des formes plus sévères de la maladie avec syndrome d'activation macrophagique [17].

Dans le lymphome B cutané de type membre inférieur, une étude du GFELC a montré l'intérêt de l'association rituximab + polychimiothérapie dans l'amélioration de la survie [18]. Le lénalidomide pourrait représenter un intérêt en seconde ligne [19].

## Conclusion

De nombreux travaux collaboratifs sont en cours en 2020 dans l'étude des lymphomes cutanés, dans le cadre national avec le GFELC ou dans le cadre de collaborations internationales comme le registre international PROCLIFI qui permet de générer des études à grande échelle [20].

## BIBLIOGRAPHIE

1. WILLEMZE R, JAFFE ES, BURG G *et al.* WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005;105: 3768-3785.
2. SWERLOW SH, CAMPO E, PILERI S *et al.* The 2016 revision of World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 2016;127:2375-2390.

## I Revues générales

3. WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W *et al.* The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*, 2019;133:1703-1714.
4. VAN SANTEN S, ROACH RE, VAN DOORN R *et al.* Clinical staging and prognostic factors in folliculotropic mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*, 2016;152:992-1000.
5. HODAK E, AMITAY-LAISH I, ATZMONY L *et al.* New insights into folliculotropic mycosis fungoides (FMF): a single-center experience. *J Am Acad Dermatol*, 2016;75:347-355.
6. DE MASSON A, O'MALLEY JT, ELCO CP. High-throughput sequencing of the T cell receptor  $\beta$  gene identifies aggressive early-stage mycosis fungoides. *Sci Trans Med*, 2018;10.
7. SCARISBRICK J, HODAK E, BAGOT M *et al.* Blood classification and blood response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome using flow cytometry: recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma task force. *Eur J Cancer*, 2018;93:47-56.
8. ROELEN M, DE MASSON A, RAM-WOLFF C. Revisiting the initial diagnosis and blood staging of mycosis fungoides and Sézary syndrome with the KIR3DL2 marker. *Br J Dermatol*, 2019. [Epub ahead of print].
9. PHAM-LEDARD A, BEYLOT-BARRY M, BARBE C *et al.* High frequency and clinical prognostic value of MYD88 L265P mutation in primary cutaneous diffuse large B cell lymphoma, leg-type. *JAMA Dermatol*, 2014;150:1173-1179.
10. TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome – Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.
11. DESCHAMPS O, RAM-WOLFF C, BEYLOT-BARRY M *et al.* Treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome with romidepsin: a series of 32 cases from the French Study Group for Cutaneous Lymphoma. *Br J Dermatol*, 2019;180:423-424.
12. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al.* Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:555-566.
13. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1192-1204.
14. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.
15. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, BOUAZIZ JD *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for advanced cutaneous T-cell lymphomas: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and French Study Group on Cutaneous Lymphomas. *Haematologica*, 2014;99:527-534.
16. MICHONNEAU D, PETRELLA T, ORTONNE N *et al.* Subcutaneous Panniculitis-like T-cell Lymphoma: Immunosuppressive Drugs Induce Better Response than Polychemotherapy. *Acta Derm Venereol*, 2017;97:358-364.
17. SONIGO G, BATTISTELLA M, BEYLOT-BARRY M *et al.* HAVCR2 mutations are associated with severe hemophagocytic syndrome in subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *Blood*, 2020. [Epub ahead of print]
18. GRANGE F, JOLY P, BARBE C *et al.* Improvement of survival in patients with primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg-type, in France. *JAMA Dermatol*, 2014;150:535-541.
19. BEYLOT-BARRY M, MERMIN M, MAILLARD A *et al.* A Single-Arm Phase II Trial of Lenalidomide in Relapsing or Refractory Primary Cutaneous Large B-Cell Lymphoma, Leg Type. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1982-1989.
20. SCARISBRICK J, QUAGLINO P, PRINCE HM *et al.* The PROCLIFI international registry of early-stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients. *Br J Dermatol*, 2019;181:350-357.

---

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : sub-investigateur pour essais Kyowa Kirin, Innate Pharma.



**PSORIASIS EN PLAQUES : Taltz<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.** (1)

Place dans la stratégie thérapeutique : Taltz<sup>®</sup> est à réserver au traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :

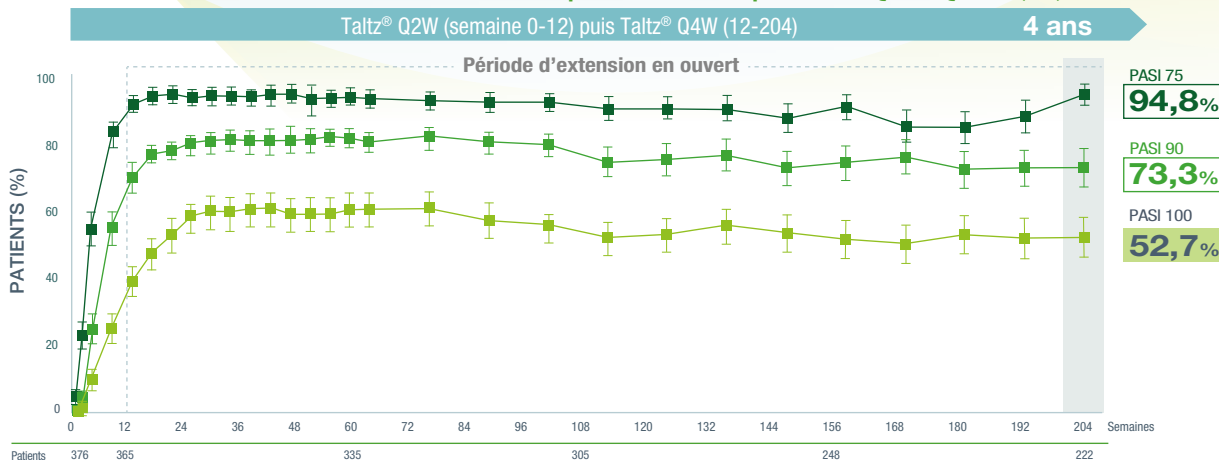
- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important. (2)

## ÉTUDE UNCOVER-3 RÉSULTATS D'EFFICACITÉ À 12 SEMAINES PUIS À 4 ANS (3)

### Co-critères principaux d'efficacité à la semaine 12 (NRI) (4)

	TALTZ <sup>®</sup> Q2W (n=385)	Étanercept (n=382)	Placebo (n=193)
Score sPGA 0/1 <sup>#</sup>	80,5 % <sup>§§</sup>	41,6 % <sup>*</sup>	6,7%
Réponse PASI 75	87,3 % <sup>§§</sup>	53,4 % <sup>*</sup>	7,3%

### Évolution des scores PASI chez les patients traités par Taltz<sup>®</sup> Q2W/Q4W<sup>###</sup>(MI) (3)



NRI : non responder imputation. \*  $p < 0,001$  vs placebo ; §  $p < 0,001$  vs étanercept ; # avec une amélioration du sPGA • 2 points par rapport à l'inclusion ; ### Les données d'efficacité présentées sont celles correspondantes aux patients traités par Taltz<sup>®</sup> à la dose de l'AMM. Ces données d'efficacité ont été évaluées selon 3 méthodes statistiques. La méthode en imputation multiple est présentée ici. MI : multiple imputation. Les données manquantes ont été imputées pour estimer ce qu'aurait été les observations si le patient avait poursuivi le traitement à l'étude.

### MÉTHODOLOGIE (4)

L'étude UNCOVER-3 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée vs placebo et vs étanercept. 1346 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ont été randomisés dans 4 groupes de traitement selon un ratio de 2:2:2:1.

En période d'induction, l'étude comportait un bras supplémentaire: ixékizumab 80 mg toutes les 4 semaines. Ce bras n'est pas présenté car cette posologie n'a pas été retenue dans l'AMM de Taltz<sup>®</sup>.

**Taltz<sup>®</sup>** : dose initiale de 160 mg puis 80 mg Q2W jusqu'à la semaine 12, puis Q4W ; **Étanercept** : 50 mg 2 fois par semaine jusqu'à la semaine 12 puis d'une période de wash-out de 4 semaines suivi de 80 mg de Taltz<sup>®</sup> Q4W ; **Placebo** jusqu'à la semaine 12 puis une dose initiale de Taltz<sup>®</sup> 160 mg puis 80 mg Q4W jusqu'à 4 ans. A partir de la semaine 12, tous les patients passaient à un traitement par Taltz<sup>®</sup> toutes les 4 semaines sur la période d'extension en ouvert.

### TOLÉRANCE DE 12 SEMAINES À 4 ANS (5)

Effets indésirables <sup>†</sup>	Population totale traitée Taltz <sup>®</sup> (n = 1274)
	n (%)
El apparus sous traitement <sup>‡</sup>	1129 (88,6)
• Léger	292 (22,9)
• Modéré	609 (47,8)
• Sévère	228 (17,9)
El graves	230 (18,1)
El ayant entraîné un arrêt de traitement	120 (9,4)
Décès	8 (0,6)
El fréquents apparus sous traitement (≥ 8 %)*	
• Rhinopharyngite	363 (28,5)
• Infection des voies respiratoires supérieures	138 (10,8)
• Réactions au site d'injection	100 (7,8)
• Céphalée	87 (6,8)
• Douleur dorsale	96 (7,5)
• Bronchite	95 (7,5)
• Sinusite	80 (6,3)
• Hypertension	96 (7,5)
• Arthralgie	99 (7,8)

### El d'intérêt particulier apparus sous traitement

• Cancers	28 (2,2)
• Événements vasculaires cérébraux	40 (3,1)
• Infections à <i>Candida</i>	66 (5,2)
• Maladie de Crohn	4 (0,3)
• Rectocolite hémorragique	4 (0,3)
Neutropénie	
• Grade 3	7 (0,5)
• Grade 4	2 (0,2)

<sup>†</sup> Les El incluent les El qui sont apparus ou se sont aggravés durant la période d'extension en ouvert. Ces El sont cumulatifs et incluent les El de la phase d'extension qui sont apparus avant la semaine 204 ; <sup>‡</sup> Pour les patients ayant > 1 occurrence d'un même événement, la sévérité retenue était la plus grave ; \* Les El fréquents incluent tout El intervenant chez • 8 % dans un des bras de traitement dans la période d'extension.

### PROFIL DE SÉCURITÉ DE TALTZ<sup>®</sup> (1)

Les effets indésirables rapportés de manière très fréquente (≥ 1/10) ont été les infections des voies respiratoires supérieures (incluant la rhinopharyngite) et les réactions au site d'injection. Les effets indésirables rapportés de manière fréquente (≥ 1/100 à < 1/10) ont été les infections fongiques à dermatophytes, l'herpès simplex (mucocutané)<sup>‡</sup>, les douleurs oro-pharyngées, et les nausées.

<sup>†</sup> Regroupe les événements définis par les termes préférentiels d'herpès labial, d'herpès simplex, d'herpès génital, de dermatite herpétiforme et d'herpès simplex génital.

Pour plus d'information sur les événements indésirables peu fréquents ou rares, consultez le RCP.

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](http://www.lilly.fr)).

TALTZ<sup>®</sup> est un médicament d'exception (Article R. 163-2 2<sup>ème</sup> 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<sup>®</sup> ; 2. Taltz<sup>®</sup> : Avis de la Commission de la Transparence du 5 octobre 2016 ; 3. Lebwohl MG, et al. Ixekizumab Sustains High Level of Efficacy and Favorable Safety Profile Over 4 Years in Patients With Moderate Psoriasis: Results From UNCOVER-3 Study. doi: 10.1111/ijdv.15921 ; 4. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER 2 and UNCOVER 3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-551.

## I Revues générales

# Lésions blanches de la muqueuse buccale

**RÉSUMÉ :** Les lésions blanches de la muqueuse buccale ont des étiologies multiples et constituent un motif de consultation fréquent. Bien que la plupart d'entre elles soient bénignes (variations physiologiques, lésions traumatiques), certaines peuvent correspondre à un processus infectieux (candidose oropharyngée, leucoplasie orale chevelue), à une lésion à potentiel malin (lichen plan, leucoplasie) ou à un cancer (carcinome verruqueux) notamment. En raison de leurs apparences cliniques parfois similaires, une caractérisation histologique doit être préconisée au moindre doute. L'examen clinique doit rechercher des lésions cutanées et/ou muqueuses génitales ou anales associées.



M.-H. TESSIER<sup>1</sup>, E. VIGARIOS<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cabinet de Dermatologie privé, CHU NANTES.

<sup>2</sup> Médecine bucco-dentaire, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse-Oncopole, TOULOUSE.

Des lésions blanches sont fréquemment constatées lors de l'examen de la cavité buccale et peuvent correspondre à des cadres cliniques très différents. Alors que la majorité d'entre elles correspondent à des variations physiologiques ou à de simples lésions secondaires à un traumatisme local, d'autres peuvent constituer des lésions à potentiel malin, un cancer, une infection ou s'associer à des pathologies systémiques sous-jacentes. Un examen clinique attentif endobuccal associé à un examen de la peau et des autres muqueuses est indispensable dans ce contexte et doit être complété d'un examen histologique au moindre doute.

### Lésions blanches physiologiques

#### 1. Linea alba

Il s'agit d'une variation physiologique très fréquente de la muqueuse buccale, le plus souvent bilatérale et correspondant à une ligne ou élévure blanche horizontale de la muqueuse jugale située en regard du plan d'occlusion dentaire (**fig. 1**).



Fig. 1 : Linea alba.

Elle s'étend généralement de la région rétro-commissurale vers le raphé ptérygo-mandibulaire et se termine au niveau des dernières molaires. L'aspect blanchâtre est dû à une hyperkératose induite par un frottement répété ou par des habitudes parafonctionnelles (aspiration jugale ou frottement). Le diagnostic est clinique. Aucun traitement n'est requis [1-3].

#### 2. Grains de Fordyce

Fréquents au niveau de la muqueuse buccale mais aussi génitale, les grains de Fordyce correspondent à des formations maculopapuleuses blanc-jaunâtre prédominant le plus souvent sur la muqueuse jugale ou le vermillon de



Fig. 2: Grains de Fordyce.

la lèvre supérieure (fig. 2). Il s'agit de glandes sébacées ectopiques. Les grains de Fordyce apparaissent le plus souvent après la puberté et tendent à s'accroître en nombre avec l'âge. Le diagnostic est strictement clinique et aucun traitement n'est nécessaire [1].

### 3. Leucœdème

Il s'agit d'une affection bénigne de la muqueuse buccale dont l'étiologie est mal connue. Il prédomine sur la muqueuse jugale, souvent de façon bilatérale, mais peut également concerner le plancher buccal et le voile du palais. Il se traduit cliniquement par un aspect opalescent-grisâtre de la muqueuse associé à un œdème qui s'estompe lors de l'étirement de la zone affectée. Compte tenu de la forte prévalence du leucœdème, notamment dans les populations à peau pigmentée, il doit être considéré comme une variation physiologique [2, 4].

### 4. Langue géographique

Cette variation physiologique concerne 1 à 2,5 % de la population et peut s'associer de façon non fortuite à une langue fissurée. Cliniquement, on observe des aires de dépapillation linguale, affectant les papilles filiformes, délimitées par une bordure légèrement surélevée, serpentineuse, blanc-jaunâtre, correspondant sur le plan histologique à un infiltrat de polynucléaires neutrophiles (fig. 3). Le diagnostic positif de la langue géographique est avant tout clinique et s'appuie sur l'anamnèse (migration des lésions, résolution et récurrences spontanées). Il ne



Fig. 3: Langue géographique.

nécessite aucun bilan complémentaire. La caractérisation histologique est en général inutile en dehors de certaines présentations ectopiques atypiques [3].

## ■ Lésions blanches détachables

### 1. Candidose aiguë "pseudo-membraneuse" (muguet)

La candidose aiguë se manifeste par des dépôts blanchâtres qui s'étendent en nappes irrégulières sur un fond érythémateux au niveau des joues, de la langue, du palais et du versant muqueux des lèvres (fig. 4). Ces dépôts se décolent facilement, le plus souvent avec l'abaisse-langue, laissant apparaître une muqueuse érythémateuse. La candidose aiguë s'accompagne souvent d'une sensation de goût métallique et de cuisson. Elle doit faire rechercher un diabète, un déficit immunitaire (VIH, hémopathie, prise d'immunosuppresseur, corticothérapie générale), une corticothérapie locale, une xérostomie, une antibiothérapie. Le diagnostic est clinique. Le prélèvement local n'est pas nécessaire, sauf en cas de chronicité et de difficultés thérapeutiques. Le traitement est soit local (amphotéricine B, miconazole), soit général (fluconazole) suivant l'intensité et l'immunosuppression sous-jacente. Il existe une forme clinique de candidose sans dépôts blancs, la candidose érythé-



Fig. 4: Candidose aiguë pseudo-membraneuse.

mateuse aiguë, qui associe une glossite à une lésion érythémateuse palatine en miroir (*kissing lesion*) [5].

### 2. Langue saburrale

La langue saburrale se traduit par la présence d'un enduit blanc-grisâtre sur sa face dorsale (fig. 5). Elle est secondaire à l'agglutination, par un mucus visqueux, des prolongements kératinisés des papilles filiformes. Elle est favorisée par une hygiène buccale défectueuse, une hyposialie et un contexte d'altération de l'état général. Elle peut également être associée à différentes affections locales, digestives ou systémiques. Le diagnostic



Fig. 5: Langue saburrale.

## Revue générale

est clinique et aucun prélèvement n'est nécessaire. Le traitement repose sur l'élimination régulière des dépôts blanchâtres par raclage du dos de la langue avec un gratte-langue [3].

### Lésions blanches non détachables

#### 1. Lésions traumatiques

##### ● Kératose frictionnelle

Un **traumatisme local** est souvent la première cause de kératose de la muqueuse buccale. Le frottement itératif d'une prothèse mal ajustée, d'une restauration dentaire défectueuse ou d'une dent acérée peut induire une kératose réactionnelle dont l'aspect dépend de la fréquence et de l'ancienneté du traumatisme. La langue est fréquemment le siège de prédilection (**fig. 6**) [2]. Les **habitudes parafunctionnelles** qui consistent à frotter, mordiller ou sucer constamment la muqueuse buccale contre les dents peuvent entraîner des kératoses de la muqueuse jugale (*morsicatio buccarum*) (**fig. 7**), la langue (*morsicatio linguarum*) ou la lèvre (*morsicatio*



Fig. 6 : Kératose frictionnelle.



Fig. 7 : Morsicatio buccarum.

*labiorum*) [6]. Le *morsicatio buccarum* prédomine sur le 1/3 antérieur de la muqueuse jugale en regard du plan d'occlusion et est fréquemment bilatéral. Il peut s'étendre à la muqueuse labiale, le plus souvent inférieure. Parfois, un érythème ou une ulcération est possible. Le *morsicatio buccarum* ne doit pas être confondu avec le *white sponge naevus* (ou hamartome muqueux spongieux) qui est une maladie génétique rare, de transmission autosomique dominante et secondaire à des anomalies des gènes codant pour les cytokératines 4 et 13. La survenue chez l'enfant de ces lésions dans un contexte héréditaire doit orienter le diagnostic.

Quelle que soit la source d'irritation, l'épithélium buccal réagit aux traumatismes chroniques par une augmentation du *turnover* cellulaire et de la production de kératine, souvent accompagnée d'acanthose avec peu ou pas de réponse inflammatoire du tissu conjonctif sous-jacent.

Le diagnostic de **kératose frictionnelle** est clinique et la prise en charge repose sur la suppression du facteur irritatif ou l'arrêt du tic de mordillement, succion, frottement [2, 3].

##### ● Kératose de contact

La muqueuse buccale est exposée à une **grande variété d'irritants externes**. L'utilisation régulière de certains dentifrices ou bains de bouche contenant du lauryl sulfate, du triclosan, du pyrophosphate de potassium ou de sodium notamment peuvent causer des desquamations épithéliales conduisant à l'élimination indolore de filaments blanchâtres [6].

L'utilisation de **tabac à chiquer** peut également s'associer au développement de lésions opalescentes voire grisâtres de la muqueuse buccale située au contact du tabac. Ces lésions sont plus ou moins marquées en fonction de la durée d'exposition des tissus à la substance toxique et affichent volontiers un aspect de muqueuse épaissie à la surface ridée (**fig. 8**). Une caractérisation histologique



Fig. 8 : Kératose de contact secondaire à la consommation de tabac à chiquer.

est recommandée pour individualiser d'éventuelles dysplasies sous-jacentes. Plusieurs études à larges cohortes ont montré toutefois qu'en l'absence d'autres consommations tabagiques associées, le risque de développer un carcinome épidermoïde est minime chez ces patients [4]. La prise en charge repose sur l'arrêt de l'intoxication qui permet, après 6 semaines en général, une disparition quasi complète des lésions. Une chirurgie d'exérèse est indiquée en cas de bastingon kératosique persistant malgré le sevrage [6].

#### 2. Lésions tabagiques

Les kératoses des fumeurs siègent aux endroits où la fumée entre en contact avec la muqueuse. Cela dépend des habitudes du fumeur. Certaines localisations sont assez caractéristiques [7] :

– la **kératose en pastille** de la lèvre inférieure (avec parfois son image en miroir sur la lèvre supérieure) (**fig. 9**) est située à cheval sur le vermillon et la lèvre muqueuse. Elle se voit notamment chez le fumeur qui garde sa cigarette constamment entre les lèvres ;



Fig. 9 : Leucoplasie tabagique en "pastille" de la lèvre inférieure avec image en miroir sur la lèvre supérieure.



Fig. 10: Leucoplasie rétrocommissurale chez un fumeur.

– la **kératose pelvilinguale**: chez le fumeur de pipe;  
 – la **kératose rétrocommissurale** (fig. 10) qui est de forme triangulaire à base antérieure et à pointe postérieure. Elle peut être colonisée secondairement par *Candida albicans*. Il s'agit d'une forme particulièrement à risque de transformation en carcinome épidermoïde;  
 – le **palais du fumeur**: le palais est blanchâtre et parsemé de points rouges correspondant aux orifices des glandes salivaires accessoires. Chez le fumeur de pipe, cet aspect est très accentué et prend le nom d'ouranite tabagique.



Fig. 11: Leucoplasie tabagique avant et après 2 mois de sevrage.

Le diagnostic est clinique, complété de biopsie. Ces kératoses tabagiques sont bien sûr à risque de transformation maligne (toutefois exceptionnelle pour l'ouranite tabagique). Le traitement repose sur l'arrêt du tabac (fig. 11). Les kératoses tabagiques épaisses et anciennes régresseront alors très lentement et parfois incomplètement. Il faut instituer une surveillance régulière afin de dépister une transformation, même chez le patient sevré.

### 3. Lésions inflammatoires et auto-immunes

#### ● Le lichen plan oral

C'est une maladie inflammatoire chronique assez fréquente (0,5 % à 2 % des adultes). Bien qu'il n'y ait pas d'antigène cible identifié à l'heure actuelle, il est probable que les lymphocytes T CD8 + infiltrant le chorion et l'épithélium soient responsables de l'apoptose des kératinocytes. Il semble exister une association avec l'hépatite C [8]. Cette association apparaît plus évidente dans les pays à forte prévalence d'hépatite C (Japon, pourtour méditerranéen). Le diagnostic est le plus souvent clinique dans la forme commune et l'aspect clinique se modifie avec le temps. En effet, contrairement au lichen plan cutané, le lichen plan oral évolue sur plusieurs années, voire des dizaines d'années [8].

Au début, les lésions blanches sont des points mesurant 1 mm environ, dispersés de manière plus ou moins dense sur la muqueuse : **type pointillé**. Puis, des



Fig. 12: Lichen plan dendritique.



Fig. 13: Lichen plan du dos de la langue en plaque kératosique.

stries blanches relient les points formant un réseau : **type réticulé**. Avec le temps, les stries s'élargissent, réalisant le type dendritique (ou en feuille de fougère) (fig. 12) avec une nervure centrale plus ou moins ramifiée. Enfin, le **type en plaque et en nappe** est caractérisé par des plages de kératose plus ou moins étendues où le caractère réticulé peut être très discret (fig. 13) [8].

La forme commune est souvent asymptomatique sur le plan fonctionnel. Le **lichen verruqueux** est caractérisé par des plages de kératose d'épaisseur variable sur les joues, les gencives et le dos de la langue. Les formes érythémateuses, érosives, bulleuses témoignent de l'activité du lichen plan oral : elles s'accompagnent de douleurs, et par conséquent de difficultés à s'alimenter et à assurer une bonne hygiène dentaire. Lors d'une poussée évolutive, on peut voir apparaître un érythème en bordure des lésions blanches, par exemple au centre des mailles de la forme réticulée. Les érosions sont souvent entourées d'érythème et recouvertes d'une pseudo-membrane blanche. L'érythème et les érosions, lorsqu'elles sont intenses et diffuses, peuvent masquer transitoirement les lésions blanches caractéristiques du lichen plan [8].

## I Revues générales

La biopsie est impérative dans les formes inflammatoires et/ou asymétriques pour éliminer respectivement les dermatoses bulleuses auto-immunes et les lésions dysplasiques et cancéreuses. Les signes histologiques classiquement observés dans le lichen plan sont : un infiltrat inflammatoire en bande sous-épithélial riche en lymphocytes, une exocytose de lymphocytes dans les couches basales de l'épithélium avec vacuolisation des kératinocytes basaux (corps hyalins), une hyperkératose orthokératosique ou parakératosique et l'apparition d'une couche granuleuse irrégulièrement répartie. L'évolution vers un carcinome épidermoïde ou un carcinome verruqueux est évaluée à 1 à 5 %.

### ● Les lésions lichénoïdes orales

Dans la littérature, ce concept de lésions lichénoïdes orales [8] est très débattu car abordé sous deux angles qui ne se recoupent pas toujours : d'une part sur le versant étiologique, d'autre part sur le versant anatomoclinique. Les lésions lichénoïdes orales sont définies par l'identification d'une cause (médicaments, réaction du greffon contre l'hôte [GVH], réaction de contact à un matériel de restauration dentaire) contrairement au lichen plan oral qui est "idiopathique". Les lésions lichénoïdes ressemblent au lichen plan mais elles seraient asymétriques et/ou plus inflammatoires, avec quelques particularités histologiques qui ne font pas l'unanimité.

### ● Le lupus érythémateux chronique

On peut le classer dans les lésions lichénoïdes orales. Cliniquement, il est très proche du lichen plan oral mais les lésions blanches auraient un aspect pinçauté, radiaire, autour de lésions érythémateuses ou érosives (fig. 14) [9]. Les localisations préférentielles sont la demi-muqueuse des lèvres, la face interne des joues et le palais. Histologiquement, il est très difficile de différencier lichen plan oral et lupus érythémateux chronique oral. L'évolution vers un carcinome épidermoïde est possible.



Fig. 14 : Lupus érythémateux discoïde (stries radiaires pinçautées typiques).

### 4. Lésions infectieuses non détachables

#### ● Leucoplasie orale chevelue

Il s'agit d'une affection en général asymptomatique qui se caractérise par des corrugations kératosiques blanches verticales non détachables, localisées le plus souvent sur le bord latéral de la langue de manière unilatérale (fig. 15). Elle apparaît strictement liée au virus d'Epstein-Barr (EBV) soit par réinfection directe, soit par réactivation d'une infection latente associée à l'EBV. Dans la très grande majorité des cas, elle est décrite chez les patients infectés par le VIH et habituellement reconnue comme un marqueur d'immunodépression sévère. Sa survenue chez le patient séronégatif pour le VIH est rare, le plus souvent dans un contexte d'immunosuppression iatrogène. L'analyse histologique individualise une hyperparakératose associée à une acanthose, des cellules suprabasales œdémateuses ballonnées



Fig. 15 : Leucoplasie orale chevelue.

avec halo clair périnucléaire et une condensation de chromatine intranucléaire périphérique confirmant l'effet cytopathogène viral [10]. La prise en charge repose sur la correction de l'immunosuppression.

### 5. Lésions blanches idiopathiques

#### ● Leucoplasie

Bien que la terminologie exacte continue d'évoluer, on entend par leucoplasie orale toute lésion blanche à risque discutable de cancérisation après exclusion de toutes les lésions ou affections n'ayant pas un risque accru pour le cancer [4, 11]. La prévalence globale se situe entre 1,5 % et 2,6 % dans le monde [12, 13]. Ces leucoplasies peuvent être définies selon leur apparence clinique. La forme homogène (fig. 16) présente un aspect blanc uni, avec une surface relativement plane et des contours bien limités. La forme inhomogène (fig. 17) se caractérise par des fissures ou zones érosives au sein de la plaque blanche et les marges sont fréquemment moins bien délimitées.



Fig. 16 : Leucoplasie homogène.



Fig. 17 : Leucoplasie inhomogène.

Le diagnostic de leucoplasie repose sur une confrontation anatomoclinique. Les caractéristiques histopathologiques ne sont pas pathognomoniques. Cependant, une caractérisation histologique est recommandée, surtout dans les leucoplasies inhomogènes afin de ne pas méconnaître une dysplasie (15 % des cas). Les leucoplasies non homogènes présentent un risque plus élevé de cancérisation (20-25 %) comparativement aux formes homogènes (0,6-5 %) [12, 13]. Parmi les leucoplasies, la plus courante est la leucoplasie tabagique (cf. supra). Bien qu'il n'y ait pas de preuve d'efficacité d'une surveillance à long terme sur la prévention de la transformation maligne, une surveillance clinique et iconographique avec réitération de biopsie en cas de modification d'aspect est recommandée [11].

À l'heure actuelle, il n'existe pas de données probantes permettant de définir un algorithme précis de prise en charge (études de faibles niveaux de preuve) [11]. En dépit du taux de récurrence estimé entre 5 et 10 %, la chirurgie demeure une option thérapeutique intéressante et un moyen d'effectuer une analyse histologique de toute la pièce réséquée. Pour des lésions de grande taille, une vaporisation au laser CO<sub>2</sub> est préconisée [14].

#### ● **Leucoplasie proliférante**

Encore appelée **leucoplasie verruqueuse proliférante**, anciennement **papillomatose orale floride**, elle représente une forme clinique particulière de leucoplasie non homogène couvrant de larges surfaces muqueuses [12, 13, 15]. Elle concerne préférentiellement les femmes après 70 ans en général non tabagiques et sans prédisposition ethnique.

La leucoplasie proliférante est caractérisée par une atteinte muqueuse multifocale (gencive, langue, face interne des joues, plancher buccal, palais) pouvant associer un aspect nodulaire/verruqueux kératosique et/ou érythroplasique (**fig. 18**). Le diagnostic



**Fig. 18 :** Leucoplasie proliférante.

de leucoplasie proliférante repose sur une confrontation anatomoclinique avec réitération périodique de biopsies étagées [12, 13]. Ses lésions sont d'évolution lente et en général résistante à toute forme de traitement (chimiothérapie, rétinoïdes, chirurgie) et présentent un taux élevé de récurrence après traitement (70 %). Le risque de transformation maligne vers le carcinome verruqueux ou épidermoïde est élevé et oscille entre 70 et 100 % des cas selon les séries [12, 15]. Les formes associant une composante érythroplasique ont le taux le plus élevé de transformation maligne [12].

## 6. Lésions cancéreuses

### ● **Carcinome épidermoïde**

Le carcinome épidermoïde oral représente 90-95 % des cancers de la tête et du cou et se situe au 6<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquents dans le monde [16, 17]. Les 2/3 antérieurs de la langue et le plancher buccal en représentent les principales localisations (70 % des cas) [18]. Le taux de survie à 5 ans est inchangé depuis plus de 30 ans et ne dépasse pas 40 %. Ces mauvais résultats sont pour une large part imputables à des diagnostics souvent tardifs. On décrit le plus souvent 3 formes cliniques : ulcéreuse (**fig. 19**), végétante ou ulcéro-végétante (**fig. 20**). Parfois, la lésion cancéreuse se présente sous une forme fissuraire, nodulaire, interstitielle ou étendue en nappe. L'ulcération constitue une composante caractéristique des lésions de carcinomes épidermoïdes. Pour les stades très avancés, plusieurs aspects



**Fig. 19 :** Carcinome épidermoïde (forme ulcéreuse).



**Fig. 20 :** Carcinome épidermoïde (forme ulcéro-végétante).

peuvent coexister. En cas de persistance d'une ulcération muqueuse sans étiologie individualisée, une biopsie est indispensable.

Les principaux facteurs de risque identifiés des carcinomes épidermoïdes sont le tabac, l'alcool ainsi que certains virus dont le papillomavirus humain (HPV) notamment, et ils peuvent agir en synergie. Cependant, l'incidence des cancers HPV-induits est surtout notable au niveau oropharyngé (base de la langue, amygdales). Dans certains cas, les lésions malignes peuvent être précédées par des lésions précurseuses ou **lésions à potentiel malin** incluant notamment la leucoplasie (cf. supra), l'érythroplasie, le lichen plan (cf. supra), le lupus érythémateux discoïde et la fibrose sous-muqueuse. Ces lésions précurseuses ont toutefois un potentiel de transformation maligne variable [13].

## Revue générale

Le traitement des cancers épidermoïdes oraux repose le plus souvent sur la chirurgie d'exérèse associée ou non à une radiothérapie ± chimiothérapie ou thérapies ciblées adjuvantes. La place de l'immunothérapie (inhibiteurs de *check-points* immunologiques : anti-PD1, anti-PDL1) est grandissante.

### ● Carcinome verruqueux

Le carcinome verruqueux oral correspond à une variante verruqueuse de bas grade de malignité bien différenciée du carcinome épidermoïde et représente 2-12 % de tous les carcinomes oraux avec un taux de survie à 5 ans de seulement approximativement 50 % [17]. D'évolution lente, les lésions, le plus souvent localisées, prennent volontiers un aspect végétant et papillomateux, et peuvent siéger indifféremment sur la muqueuse jugale, la gencive, la langue ou le plancher buccal (*fig. 21*) [17]. Il concerne préférentiellement les hommes après 60 ans. Les métastases régionales et à distance sont rares [17].

Le diagnostic différentiel avec l'hyperplasie verruqueuse ou la leucoplasie proliférante est souvent difficile à établir compte tenu de la similarité des aspects cliniques et anatomopathologiques. Il faut parfois plusieurs biopsies pour poser le diagnostic de certitude, avec une biopsie à cheval entre le carcinome et la muqueuse semblant saine.

Les options thérapeutiques incluent, seules ou en association, la chirurgie d'exérèse, la chimiothérapie, les théra-



Fig. 21 : Carcinome verruqueux.

### POINTS FORTS

- Les lésions blanches de la muqueuse buccale ont des étiologies multiples et constituent un motif de consultation fréquent.
- Les lésions blanches d'origine physiologique, traumatique ou liées à une consommation de tabac sont les plus fréquemment observées en pratique courante.
- Le diagnostic d'une lésion blanche est clinique et souvent complété d'un examen anatomopathologique car il peut être difficile de différencier les lésions blanches bénignes de leurs homologues potentiellement malignes ou malignes.

pies ciblées, la radiothérapie, la cryothérapie, la photothérapie dynamique ou la thérapie par laser CO<sub>2</sub> [17].

### ■ Autres lésions blanches

#### 1. Lésions bénignes qui se kératinisent

Toute lésion intrabuccale peut se kératiniser, notamment si son caractère proéminent l'expose à un frottement régulier sur les dents. Citons les papillomes (*fig. 22*), les diapneusies...

#### 2. Lésions pustuleuses

Elles ne se rencontrent guère que dans la pyostomatite végétante (*fig. 23*). La



Fig. 22 : Papillome lingual dont la surface est kératinisée.



Fig. 23 : Pyostomatite végétante caractérisée par des pustules coalescentes dessinant des "traces d'escargot" sur le palais.

pyostomatite-pyodermatite végétante est une affection rare, chronique, bénigne, localisée principalement à la muqueuse buccale. Elle appartient au spectre des dermatoses neutrophiliques. Elle se caractérise par des pustules aseptiques indolores sur une base érythémateuse, parfois friable et végétante. Elles sont disposées en "traces d'escargot", à l'origine d'érosions superficielles. Le plancher buccal et la langue sont fréquemment respectés. Elle survient généralement dans un contexte de maladie inflammatoire chronique de l'intestin [19].

#### 3. Lésions fibrineuses

Elles sont blanc-jaunâtre et viennent combler une ulcération primitive (aphte, ulcération traumatique, médicamenteuse...) ou secondaire à une lésion bulleuse intrabuccale (bullose auto-



immune, érythème polymorphe...). Elles sont constituées de débris de l'épithélium, de fibrine et de cellules inflammatoires altérées. Elles ne sont pas traitées dans cet article.

#### 4. Kératoses congénitales et/ou héréditaires

Plusieurs affections héréditaires très rares peuvent s'accompagner de leucoplasie orale (certaines ichtyoses et kératodermies palmoplantaires, etc.). Nous retenons celles qui s'accompagnent d'un risque de carcinome oral. Il faut savoir les évoquer chez un enfant ou un sujet jeune non fumeur qui présente une leucoplasie orale.

##### ● Dyskératose congénitale (syndrome de Zinsser-Engman-Cole)

C'est une dysplasie ectodermique rare se présentant souvent par la triade classique : dysplasie unguéale, pigmentation réticulée du haut du tronc et leucoplasie buccale. La transmission est dominante autosomique ou récessive autosomique ou liée à l'X. Le risque est la survenue d'une insuffisance médullaire et d'un carcinome épidermoïde oropharyngé [20].

##### ● Anémie de Fanconi

L'anémie de Fanconi est un désordre héréditaire de la réparation de l'ADN associant pancytopenie progressive, aplasie médullaire, malformations congénitales variables et prédisposition aux hémopathies et tumeurs solides. La transmission est récessive autosomique ou liée à l'X. Dans une cohorte de 138 patients d'âge médian 9 ans, 12 % présentaient une leucoplasie orale (**fig. 24**) [21]. Le risque de carcinome épidermoïde oral est augmenté chez les patients atteints de maladie de Fanconi.



**Fig. 24 :** Leucoplasie d'aspect lichénoïde développée dans le cadre d'une anémie de Fanconi.

#### BIBLIOGRAPHIE

- MADANI FM, KUPERSTEIN AS. Normal variations of oral anatomy and common oral soft tissue lesions: evaluation and management. *Med Clin North Am*, 2014;98:1281-1298.
- MESSADI DV, WAIBEL JS, MIROWSKI GW. White lesions of the oral cavity. *Dermatol Clin*, 2003;21:63-78.
- VIGARIOS E, DE BATAILLE C, BOULANGER M *et al.* [Normal variations in lingual soft tissue]. *Ann Dermatol Venereol*, 2015;142:583-592.
- JONES KB, JORDAN R. White lesions in the oral cavity: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Cutan Med Surg*, 2015;34:161-170.
- MILLSOP JW, FAZEL N. Oral candidiasis. *Clin Dermatol*, 2016;34:487-494.
- MÜLLER S. Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol*, 2019;13:16-24.
- KUFFER R, LOMBARDI T, HUSSON-BUI C *et al.* Lésions blanches kératosiques. In: La muqueuse buccale de la clinique au traitement. Éditions Med'com, Paris, 2009.
- TESSIER MH. Actualités dans le lichen plan oral. *Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie*, octobre 2017, n° 265.
- CHASSET F, FRANCES C. Manifestations cutanées des lupus érythémateux. *EMC dermatologie*. 2019. [98-495-A-10]
- GREENSPAN JS, GREENSPAN D, WEBSTER-CYRIAQUE J. Hairy leukoplakia: lessons learned: 30-plus years. *Oral Dis*, 2016;22:120-127.
- STAINES K, ROGERS H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. *Br Dent J*, 2017;223:655-661.
- VILLA A, MENON RS, KERR AR *et al.* Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis*, 2018;24:749-760.
- NADEAU C, KERR AR. Evaluation and Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*, 2018;62:1-27.
- FRICAÏN JC, SIBAUD V. Cancers de la cavité buccale: quelques données fondamentales. *Dermatologie pratique*, n°401, juin 2016.
- MUNDE A, KARLE R. Proliferative verrucous leukoplakia: An update. *J Cancer Res Ther*, 2016;12:469-473.
- ETTINGER KS, GANRY L, FERNANDES RP. Oral Cavity Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2019;31:13-29.
- PENG Q, WANG Y, QUAN H *et al.* Oral verrucous carcinoma: From multifactorial etiology to diverse treatment regimens (Review). *Int J Oncol*, 2016;49:59-73.
- ERNANI V, SABAN. Oral Cavity Cancer: Risk Factors, Pathology, and Management. *Oncology*, 2015;89:187-195.
- PEUVREL L, BARBAROT S, GAGEY-CARON V *et al.* [Pyodermitis-pyostomatitis vegetans with nasal involvement]. *Ann Dermatol Venereol*, 2008;135:753-756.
- ATKINSON JC, HARVEY KE, DEMETRIO L *et al.* Oral and Dental Phenotype of Dyskeratosis Congenita. *Oral Dis*, 2008;14:419-427.
- GREIN CAVALCANTI L, LYKO KF, ARAÚJO RL *et al.* Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*, 2015;62:1024-1026.

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

## I Revues générales

# Maladies systémiques en pédiatrie : quelques repères pour s'y retrouver

**RÉSUMÉ :** Les maladies systémiques sont rares en pédiatrie. Il est cependant indispensable pour le pédiatre généraliste d'en connaître l'existence : en effet, certaines situations constituent des urgences diagnostiques et thérapeutiques. De plus, l'orientation adaptée des patients en centre de référence ou de compétence permettra de diminuer l'errance diagnostique et d'améliorer leur prise en charge. À l'inverse, il est également essentiel de connaître les principaux diagnostics différentiels, qui constituent pour certains des urgences thérapeutiques.

Cet article a pour but d'exposer les principales maladies systémiques en pédiatrie, sans pour autant être exhaustif. Pour plus de détails, il est conseillé de se référer aux protocoles nationaux de diagnostics et de soins de la Haute Autorité de Santé spécifiques de chaque pathologie.



**I. MELKI**

Service de Pédiatrie,  
Hôpital Robert-Debré, PARIS.

### Arthrites juvéniles idiopathiques

Les arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) sont définies comme la survenue d'une arthrite touchant au moins une articulation depuis au minimum 6 semaines, avant l'âge de 16 ans et sans étiologie retrouvée. L'ancienne classification de l'International League of Associations for Rheumatology (ILAR) renouvelée en 2001 proposait 7 sous-groupes d'AJI : forme systémique (maladie de Still pédiatrique), forme oligo-articulaire (moins de 5 articulations atteintes), forme polyarticulaire avec facteur rhumatoïde ([FR] polyarthrite rhumatoïde pédiatrique, très rare), arthrite associée aux enthésites, arthrite associée au psoriasis et arthrite inclassable.

Une nouvelle classification de la Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) a été soumise en 2019 avec 4 sous-groupes principaux qui ont pour le moment été retenus à la majorité : forme systémique,

forme polyarticulaire avec FR, arthrite associée aux enthésites ou spondylarthropathies et AJI précoce avec facteurs antinucléaires (FAN) positifs.

**>>> La forme systémique d'AJI** est un syndrome auto-inflammatoire (voir plus loin), dissociée des autres AJI. Elle associe au moins une arthrite, une fièvre classiquement à prédominance vespérale, une éruption maculeuse fugace (**fig. 1**) souvent concomitante, des épanchements des séreuses (péricardite, pleurésie plus rare), une pharyngite, une hépatosplénomégalie et des adénopathies.



**Fig. 1 :** Éruption maculo-papuleuse fugace de la forme systémique d'arthrite juvénile idiopathique (maladie de Still).

Les principaux diagnostics différentiels sont : l'endocardite infectieuse, les hémopathies malignes, la maladie de Kawasaki. Un syndrome inflammatoire est constant avec une protéine C réactive (CRP), une vitesse de sédimentation (VS) et une ferritinémie élevées, ainsi qu'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN). La principale complication est le syndrome d'activation macrophagique qu'il faut systématiquement rechercher et traiter en urgence.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont indiqués en première intention, en dehors de toute complication. Cependant, la corticothérapie reste classiquement le traitement de choix après élimination de tout diagnostic différentiel : celle-ci devra être rapidement diminuée (arrêt prévu en 3 mois). En cas de corticorésistance ou dépendance, certaines biothérapies sont indiquées et doivent être introduites dans un centre de compétence ou de référence : anti-IL1 ou anti-IL6.

**>>> L'AJI précoce avec FAN positifs** est la forme la plus fréquente des AJI. Dans un contexte de monoarthrite, il faudra systématiquement éliminer formellement l'arthrite septique par ponction ostéo-articulaire avec cultures et PCR 16S et/ou *Kingella kingae*. Dans un contexte d'atteinte multiple, les causes infectieuses ou postinfectieuses et tumorales devront être éliminées. L'atteinte ophtalmologique associée à ces formes est à dépister régulièrement tous les 3 mois car elle peut survenir sans signe clinique : il s'agit d'une uvéite antérieure à œil blanc, non granulomateuse, qui évolue indépendamment des poussées articulaires de l'AJI.

Les AINS sont le traitement de première intention des atteintes articulaires dans les AJI. En deuxième ligne, un traitement par méthotrexate peut être proposé et, en troisième ligne, des biothérapies (anti-TNF alpha en première intention, anti-IL6...).

**>>> La polyarthrite juvénile à FR positif**, polyarthrite rhumatoïde typique avec anti-CCP et FR positifs, est une forme rare en pédiatrie (environ 3 % des AJI). Il faut y penser devant une polyarthrite symétrique avec des nodules rhumatoïdes inconstants sur les faces d'extension des articulations. Des signes extra-articulaires doivent être dépistés (pulmonaires, cardiaques...). La prise en charge de ces formes rapidement évolutives et destructrices doit être agressive : méthotrexate et biothérapies (anti-TNF alpha) en complément des AINS.

Les radiographies initiales des articulations atteintes sont recommandées, mais le suivi doit tenir compte du risque d'exposition aux rayonnements ionisants. L'échographie articulaire et l'IRM peuvent, selon les cas et les disponibilités locales, apporter un support conséquent.

#### Bilan initial recommandé lors d'une suspicion d'AJI :

- NFS + plaquettes, VS + CRP, ASAT + ALAT, urée + créatinine, FAN ;
- FR et anti-CCP uniquement en cas de polyarthrite symétrique ;
- ferritine, fibrinogène, triglycéride, échographie cardiaque en cas de suspicion de forme systémique ;
- examen ophtalmologique avec lampe à fente à la recherche d'uvéite.

### Syndromes auto-inflammatoires

Les syndromes auto-inflammatoires sont définis comme des accès inflammatoires récurrents secondaires à un dysfonctionnement de l'immunité innée, avec peu ou aucune participation de l'immunité adaptative (auto-immunité).

#### 1. Les inflammasomopathies ou fièvres récurrentes

Ce sont les premiers syndromes auto-inflammatoires à avoir été individualisés : ils sont secondaires à une activation

constitutive d'un des inflammasomes, complexes protéiques de l'immunité innée participant à la défense antibactérienne, par la sécrétion d'interleukine 1 bêta (IL1 $\beta$ ). Les accès sont généralement spontanément résolutifs, stéréotypés et peuvent toucher de nombreux organes.

Il est important de préciser à l'interrogatoire les caractéristiques de la fièvre en plus de l'âge de début des signes : intensité, durée, fréquence, facteurs déclenchants, prodromes. Les signes associés peuvent être les suivants : une éruption cutanée variable (purpurique, maculo-papuleuse, urticarienne [fig. 2], pseudo-érysipéloïde, pustuleuse, psoriasique diffuse [fig. 3], fugace, migratrice, spontanément résolutive), des épanchements séreux, des myalgies localisées ou diffuses, des arthralgies ou arthrites, une inflammation osseuse. Un syndrome inflammatoire doit être mis en évidence pendant la crise (CRP et VS augmentées), associé à une hyperleucocytose à PNN et une thrombocytose.

En dehors des crises, l'absence de signe clinique s'associe à la normalisation du bilan sanguin. La persistance de signes, d'un syndrome inflammatoire en



**Fig. 2 :** Éruption urticarienne fixée néonatale d'une cryopyrinopathie secondaire à une mutation activatrice de *NLRP3* : l'urticaria néonatale doit faire évoquer une cause génétique auto-inflammatoire.

## I Revues générales



**Fig. 3 :** Psoriasis diffus secondaire à une mutation du récepteur de l'IL36 (DITRA), syndrome auto-inflammatoire génétique.

inter-crise ou une cassure staturo-pondérale sont des éléments en faveur d'un diagnostic différentiel, en particulier un déficit immunitaire.

**>>> Le syndrome de Marshall ou PFAPA (Pharyngitis, Fever, Aphthous, PolyAdenitis)** est le syndrome auto-inflammatoire le plus fréquent, bénin et de résolution spontanée. Il s'agit de la seule fièvre récurrente avec une périodicité : les parents peuvent "prédire" les crises fébriles sur leur calendrier. Aucune cause génétique n'a été mise en évidence à ce jour et il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

En cas de retentissement majeur sur le quotidien, et après avoir éliminé les principaux diagnostics différentiels (déficit immunitaire), une prise unique

de corticoïde peut parfois permettre de faire céder les crises plus précocement. Cependant, ce traitement risque dans la moitié des cas de rapprocher les crises fébriles ultérieures. L'amygdalectomie totale associée à l'adénoïdectomie a prouvé son efficacité dans environ 50 % des cas. Ce traitement peut être discuté en cas d'indication ORL ou dans un contexte très invalidant, en expliquant le risque d'inefficacité dans la moitié des cas.

Le PFAPA est un syndrome auto-inflammatoire bénin, sans retentissement sur la croissance, qui dans la majorité des cas s'amende avec le temps et disparaît dans la seconde décennie.

**>>> La fièvre méditerranéenne familiale (FMF)** est la première inflammosomopathie pour laquelle une cause génétique a été identifiée en 1997. Elle est secondaire à des mutations dans le gène *MEFV*, dont la surexpression dans les populations du bassin méditerranéen explique la dénomination. Deux allèles mutés signent le diagnostic, mais certains patients hétérozygotes peuvent être symptomatiques.

Les premiers signes peuvent survenir pendant la première décennie. Les crises fébriles sont brèves (24 à 72 h) et peuvent avoir des facteurs déclenchants (stress, asthénie, menstruations). Les signes associés sont des aphtes, des myalgies, des arthralgies, des pseudo-érysipèles, des orchites, de rares méningites. La complication principale est l'amylose AA qui peut être prévenue par un traitement au long cours par colchicine. Ce traitement prévient la survenue des crises, qui peuvent être jugulées par une cure courte de corticoïdes.

**>>> Le déficit en mévalonate kinase** est une inflammosomopathie secondaire à des mutations dans le gène *MVK*, selon un mode de transmission autosomique récessif (AR), codant pour la mévalonate kinase, première enzyme responsable de la biosynthèse du cholestérol. La fièvre est un peu plus prolongée (3 à 8 jours),

peut être déclenchée par les infections ou les vaccins et débute précocement (dans les premiers mois à années de vie).

Les signes associés sont les suivants : signes digestifs au premier plan (douleurs abdominales, diarrhées, syndromes pseudo-chirurgicaux, abcès anaux) pouvant faire suspecter des maladies inflammatoires chroniques digestives précoces, adénomégalies, hépatosplénomégalie, myalgies et arthralgies, ainsi qu'une éruption cutanée. Dans les cas les plus sévères (acidurie mévalonique), le déficit enzymatique est quasi complet et un décalage des acquisitions est souvent décrit, associé à des particularités morphologiques (visage triangulaire, bosses frontales proéminentes), un retard staturo-pondéral, une ataxie, des crises convulsives, une hypotonie, une hypoacousie, une baisse de l'acuité visuelle. Le diagnostic peut être facilité par le dosage d'acide mévalonique urinaire en période fébrile, qui est augmenté et un argument supplémentaire pour effectuer les recherches génétiques.

Dans les formes peu sévères, des corticoïdes seront administrés en périodes de crise. Les formes sévères bénéficieront de traitements par anti-IL1.

### **Bilan initial recommandé lors d'une suspicion d'inflammosomopathie :**

- NFS + plaquettes, VS + CRP, ASAT + ALAT, urée + créatinine hors période de crise : le bilan doit être normal !
- NFS + plaquettes, VS + CRP en période de crise : doit montrer un syndrome inflammatoire, une hyperleucocytose à PNN et une thrombocytose. Une anémie inflammatoire peut être retrouvée ;
- IgG, A, M : éliminer un déficit immunitaire (des bilans plus poussés peuvent se discuter selon l'interrogatoire et la clinique) ;
- SAA (sérum amyloïde A) hors période de fièvre ;
- ferritine, fibrinogène, triglycéride à la recherche d'un syndrome d'activation macrophagique en période fébrile, en cas d'inquiétude clinique ;

– examen ophtalmologique avec lampe à fente et fond d'œil à la recherche d'uvéïte (diagnostics différentiels comme la maladie de Behçet) ou d'un œdème papillaire.

## 2. Les interféronopathies

Ce sont des maladies monogéniques plus rares, secondaires à une activation inappropriée de la voie de l'interféron de type I (voie de défense antivirale). Les signes cliniques sont multiples, mais une interféronopathie doit être suspectée devant l'association de deux ou plusieurs signes suivants : encéphalopathie précoce, paraparésie ou tétraparésie spastique (syndrome pyramidal, réflexes ostéotendineux vifs), engelures, glaucome précoce, pneumopathie interstitielle, etc.

Des thérapeutiques novatrices bloquant les voies d'aval ou activatrices de l'interféron semblent prometteuses chez certains de ces patients (inhibiteurs de JAK, antirétroviraux). La prise en charge multidisciplinaire est recommandée en centre de référence ou de compétence pour ces patients.

30 % seulement des syndromes auto-inflammatoires sont de cause génétique. Il n'est donc pas indiqué de rechercher une cause génétique en première intention et les demandes doivent être orientées et discutées en centre de référence.

### Maladies auto-immunes pédiatriques

Le lupus et la dermatomyosite sont les pathologies auto-immunes les plus fréquentes en pédiatrie.

>>> **Le lupus systémique juvénile** doit être suspecté devant une altération de l'état général, un amaigrissement, une fièvre prolongée, une asthénie. Des signes cutanéomuqueux peuvent orienter le diagnostic : érythème malaire, alopécie diffuse, ulcérations endobuccales, érosion



**Fig. 4 :** Érythème malaire et alopecie diffuse (A), engelures, vascularite des paumes et syndrome de Raynaud à la phase syncopale (B) au cours d'un lupus systémique.

palatine, érythème des paumes et des plantes, engelures, vascularite cutanée, syndrome de Raynaud (*fig. 4*). Des arthralgies sont plus fréquentes que des arthrites. Les autres atteintes d'organe à rechercher sont : néphropathie lupique (protéinurie, hématurie, leucocyturie), péricardite (échographie cardiaque), atteinte neuropsychiatrique (IRM, EEG, PL), atteinte pulmonaire interstitielle (EFR avec DLCO, radiographie du thorax, voire TDM thoracique) ou épanchement pleural, pancréatite (lipase), entérite (albumine, échographie colique), cytopénies auto-immunes.

Les urgences à rechercher et prendre en charge très rapidement au cours du lupus sont : le syndrome d'activation macrophagique, l'anémie hémolytique auto-immune, l'hémorragie intralvéolaire, l'atteinte neurologique.

Le traitement dépend des atteintes retrouvées et comprend l'hydroxychloroquine, les corticoïdes, des immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil), voire du cyclophosphamide dans les formes très sévères. Dans certaines formes réfractaires, les anti-CD20 peuvent être discutés (rituximab).

### Bilan initial recommandé lors d'une suspicion de lupus systémique juvénile :

- NFS + plaquettes + réticulocytes ;
- VS + CRP : dissociation VS/CRP fréquente et évocatrice ;
- BHC, albumine, lipase ;
- CPK ;
- ionogramme sanguin, urée + créatinine, protéinurie/créatinine urinaire, recherche d'hématurie et leucocyturie ;
- ferritine, fibrinogène, triglycéride à la recherche d'un syndrome d'activation macrophagique en période fébrile, en cas d'inquiétude clinique ;
- FAN, test de Farr (méthode de référence pour les anti-DNA) ;
- C3, C4, CH50 (complément qui est souvent consommé dans les phases actives de lupus systémique), C1q et anti-C1q ;
- hémostase, recherche d'anticoagulant circulant de type lupique, anti-B2GP1 et anti-cardiolipines ;
- dans les formes pédiatriques, certains lupus monogéniques peuvent être secondaires à des déficits de l'immunité innée et bénéficieront d'un bilan immunologique avec phénotypage lymphocytaire (phénotypage B étendu) et IgG, A, M.

>>> **La dermatomyosite juvénile (DMJ)** est suspectée devant une atteinte

## I Revues générales

dermatologique typique : érythème lilacé des paupières, érythème des faces d'extension des mains, coudes, genoux, associé à une hyperpigmentation, une xérose/hyperkératose et parfois une hyperpilosité. Des nodules des faces d'extension des doigts sont très évocateurs. Il peut exister des formes œdémateuses, souvent de moins bon pronostic, et des calcinoses peuvent survenir secondairement (**fig. 5**). Il peut y avoir une photosensibilité, des mégacapillaires péri-unguéraux et gingivaux.

Cette atteinte cutanée s'associe à une faiblesse musculaire proximale de type myositique pouvant s'objectiver par une élévation des CPK, des anomalies inflammatoires à l'IRM corps entier, un tracé myogène à l'EMG. Dans les formes sévères, des atteintes ORL (dysphonie, fausses routes), digestives, cardiaques et pulmonaires peuvent grever le pronostic de la maladie et nécessitent une prise en charge rapide et agressive.

Le diagnostic est clinique, cependant la réalisation d'une biopsie musculaire permet non seulement de confirmer le diagnostic mais aussi de donner une classification pronostique. De plus, de nouveaux anticorps spécifiques des myosites permettent une classification plus fine de ces DMJ, leur phénotype étant variable d'un anticorps à l'autre. Contrairement aux dermatomyosites de l'adulte, les DMJ sont très rarement paranéoplasiques.

Le traitement consiste en une corticothérapie associée à du méthotrexate injectable sous-cutané. Les formes sévères n'ont pas de traitement codifié et doivent être adressées en centre de référence pour une prise en charge optimale. La kinésithérapie de rééducation musculaire et pour lutter contre les rétractions articulaires est essentielle et, dans les cas sévères, un séjour en centre de rééducation peut être nécessaire.

**Bilan initial recommandé lors d'une suspicion de dermatomyosite juvénile :**



**Fig. 5 :** Érythème hyperkératosique (A), nodules (B) des faces d'extension des mains et calcinoses (C) au cours d'une dermatomyosite juvénile.

- NFS + plaquettes + réticulocytes ;
- VS + CRP : en général négatives ;
- BHC, LDH, lipase ;
- CPK (aldolases) ;
- ionogramme sanguin, urée + créatinine, protéinurie/créatinine urinaire, recherche d'hématurie et leucocyturie ;
- anticorps spécifiques des myosites.

### ■ Vascularites pédiatriques

>>> **Le purpura rhumatoïde** est la vascularite la plus fréquente en pédiatrie. Le purpura vasculaire, qui peut être superficiel ou profond (et se manifeste alors par des œdèmes douloureux), s'associe à des arthralgies, voire des arthrites, des douleurs abdominales d'intensité variable (**fig. 6**). Il est essentiel de surveiller la protéinurie, reflet d'une atteinte rénale par dépôt d'IgA. En cas de positivité, il

est indiqué d'adresser rapidement les patients en néphrologie pour discuter une ponction biopsie rénale. La surveillance de la bandelette urinaire est recommandée de manière régulière au décours d'un accès de purpura rhumatoïde pendant 1 à 2 ans.

Le traitement, en dehors de formes sévères, est symptomatique avec préconisation de repos non strict. La corticothérapie est recommandée dans les cas d'atteinte digestive sévère, d'orchite douloureuse ou d'atteinte rénale. En dehors de l'atteinte rénale et en l'absence d'atypies, il n'est pas nécessaire d'effectuer un bilan d'extension comme pour les autres vascularites.

>>> **La maladie de Kawasaki** est une vascularite touchant les vaisseaux de moyen et petit calibres. Les critères



**Fig. 6 :** Purpura rhumatoïde.

## POINTS FORTS

- Une arthrite isolée est une arthrite septique jusqu'à preuve du contraire.
- Le suivi ophtalmologique est essentiel au cours de l'AJI, l'uvéite n'étant pas symptomatique et pouvant évoluer pour son propre compte, indépendamment des poussées articulaires.
- Un syndrome auto-inflammatoire est suspecté devant une fièvre récurrente stéréotypée sans cause retrouvée, avec syndrome inflammatoire en période de crise associé à une hyperleucocytose à PNN, totalement et spontanément résolutif au décours de l'accès.
- Lors d'une suspicion de lupus, de dermatomyosite ou de vascularite, il est indispensable d'adresser les patients en centre spécialisé devant les urgences thérapeutiques potentielles et les prises en charge spécifiques nécessaires.

diagnostics associent une fièvre prolongée (> 5 jours), une éruption cutanée polymorphe aspécifique, une conjonctivite bilatérale, une atteinte oropharyngée (chéilite, langue framboisée, érythème des paumes et des plantes souvent œdématiées, avec desquamation secondaire (fig. 7). D'autres signes peuvent être associés : irritabilité et altération de l'état général, arthralgies et arthrites, douleurs abdo-

(> 1 cm), un érythème des paumes et des plantes souvent œdématiées, avec desquamation secondaire (fig. 7). D'autres signes peuvent être associés : irritabilité et altération de l'état général, arthralgies et arthrites, douleurs abdo-

minales, réactivation de la cicatrice du BCG, cholécystite alithiasique et leucocyturie aseptique. Les diagnostics différentiels sont l'endocardite, la septicémie, le syndrome toxinique, les viroses.

En l'absence de traitement, des complications cardiaques peuvent survenir : en premier lieu, des anévrysmes coronariens, mais également une myopéricardite, constituant une urgence thérapeutique. Des anévrysmes peuvent toucher d'autres axes vasculaires et la palpation régulière des pouls en phase aiguë ainsi que la prise de tensions aux 4 membres est essentielle.

Les autres vascularites sont rares et elles sont à suspecter devant une grande altération de l'état général, une fièvre prolongée, un syndrome inflammatoire majeur et une grande irritabilité.

### Bilan initial recommandé lors d'une suspicion de vascularite juvénile :

- NFS + plaquettes ;
- VS + CRP ;



Fig. 7 : Chéilite, langue framboisée, érythème diffus, œdème des extrémités et desquamation dans la maladie de Kawasaki.

## Revue générale

- BHC;
- CPK (autres vascularites);
- C3, C4, CH50 et C1q, ANCA (autres vascularites);
- ionogramme sanguin, urée + créatinine, protéinurie/créatinine urinaire, recherche de leucocyturie et d'hématurie;
- échographie abdominale à la recherche d'un hydrocholécyste (Kawasaki);
- examen ophtalmologique (autres vascularites);
- exploration des axes vasculaires: échographie cardiaque + ECG (Kawasaki et autres vascularites), angio TDM thoraco-abdomino-pelvien (autres vascularites) et angio-IRM cérébrale (autres vascularites);
- la biopsie (orientée selon les signes cliniques et souvent cutanée lors d'une éruption) facilite le diagnostic de vascularite.

### Granulomatoses pédiatriques

Les granulomatoses pédiatriques sont définies par la présence d'une maladie systémique associée à la présence de granulome géantocellulaire sans nécrose caséuse dans les biopsies des tissus atteints. Elles doivent systématiquement faire évoquer un déficit immunitaire, en

particulier chez un garçon (granulomatoses septiques chroniques le plus souvent liées à l'X).

>>> **Le syndrome de Blau** est la sarcoïdose pédiatrique associant la triade éruption cutanée granulomateuse (souvent inaugurale, **fig. 8**), arthrites ou ténosynovites pouvant évoluer vers une camptodactylie et uvéite granulomateuse, grevant souvent le pronostic fonctionnel de la maladie. Des atteintes associées sont possibles (pulmonaires, cardiaques, hépatiques, spléniques, neurologiques). Des mutations activatrices du gène *NOD2* sont à l'origine de cette atteinte. Le traitement associe des AINS, du méthotrexate et des anti-TNF alpha tels que l'adalimumab.

#### Bilan initial recommandé lors d'une suspicion de granulomatose juvénile:

- NFS + plaquettes;
- VS + CRP;
- BHC;
- ionogramme sanguin, urée + créatinine, protéinurie/créatinine urinaire, recherche de leucocyturie et d'hématurie;
- IgG, A, M, phénotypage lymphocytaire et bilan immunologique orienté, avec DHR ou NBT test (granulomatoses septiques chroniques);

- IDR, quantiféron;
- échographie abdominale à la recherche d'une hépatosplénomégalie;
- radiographie du thorax (élargissement du médiastin? syndrome interstitiel?);
- examen ophtalmologique: uvéite granulomateuse?

### Mesures associées

Il est essentiel de prendre les précautions anti-infectieuses nécessaires pour ces patients, avec un déparasitage si une corticothérapie est envisagée (ivermectine + albendazole à J0 et J14), la mise à jour des vaccins du calendrier vaccinal si cela est possible, ainsi que les vaccins recommandés dans la pathologie particulière de l'enfant. En cas de traitement immunosuppresseur, le vaccin antigrippal et antipneumococcique est recommandé et les vaccins vivants contre-indiqués ou à rediscuter au cas par cas en pesant le rapport bénéfice/risque.

La prise en charge de la douleur, en particulier en période aiguë mais également au moment de la rééducation, est essentielle. Le suivi psychologique doit également être proposé systématiquement à tout patient avec une maladie chronique.

Le maintien d'une activité physique reste essentiel, avec une rééducation par kinésithérapie, balnéothérapie si nécessaire, et certificat d'aptitude partielle au sport. Le régime alimentaire doit également être adapté en cas de corticothérapie: normosodé et avec peu de sucres rapides pour éviter une prise pondérale trop importante. La réalisation d'un projet d'accueil individualisé (PAI) pour maintien d'une scolarité optimale doit être également anticipée, avec aménagements scolaires si nécessaire.

*Remerciements au Dr E. Bourrat, dermatologue à l'hôpital Robert Debré, Paris, pour les photos.*

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



**Fig. 8 :** Éruption micro-papuleuse dans le syndrome de Blau, sarcoïdose pédiatrique secondaire à des mutations de *NOD2*, comprenant la triade éruption, ténosynovites/arthritis et uvéite granulomateuse potentiellement sévère.



## Revue générale

# Pemphigoïde de la grossesse

**RÉSUMÉ :** La pemphigoïde de la grossesse (PG) fait partie des dermatoses bulleuses auto-immunes rares. Sa physiopathologie est encore imparfaitement connue, son développement est secondaire à une rupture de tolérance mère-fœtus contre la protéine BP180. Elle doit être évoquée devant tout tableau de dermatose inflammatoire prurigineuse de la femme enceinte, même en l'absence de bulle. Le diagnostic de certitude repose sur l'immunofluorescence directe qui met en évidence un dépôt linéaire de C3  $\pm$  IgG le long de la jonction dermo-épidermique. Du fait de son excellente sensibilité et spécificité, l'ELISA BP180 NC16A pourrait constituer une alternative diagnostique. Le traitement repose sur la corticothérapie locale ou générale selon la sévérité de la PG.

Le pronostic fœtal est globalement bon, mais la patiente et l'obstétricien doivent être informés afin de réaliser un suivi adapté en raison du surrisque de prématurité, d'hypotrophie et de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel. Les patientes atteintes de PG doivent également être informées du risque de rechute en post-partum immédiat, au cours des grossesses ultérieures et en cas de contraception hormonale.



**V. SETA**  
Service de Dermatologie,  
Hôpital Cochin, PARIS.

### Épidémiologie

La pemphigoïde de la grossesse (PG) est une dermatose bulleuse auto-immune rare avec une incidence annuelle estimée entre 0,5 et 2 cas par million d'habitants (soit environ 1 cas sur 20 000 à 50 000 grossesses) [1]. Dans de rares cas, la PG peut être une dermatose paraneoplasique de tumeurs trophoblastiques, de môles hydatiformes ou encore de choriocarcinomes [2, 3]. Dans le cas de déni de grossesse, la PG a pu révéler celle-ci [4].



**Fig. 1 :** Lésions annulaires avec atteinte initiale péri-ombilicale puis extension secondaire.

### Présentation clinique

Cliniquement, la PG se manifeste par un prurit intense associé à une éruption inflammatoire. Le prurit peut précéder les lésions cutanées et parfois être l'unique symptôme de la PG. Il existe une diversité clinique avec des lésions eczématoïdes, des papules urticariennes de disposition parfois annulaire, voire en cocardes, évoluant vers l'apparition évocatrice, mais inconstante, de vésicules et de bulles. Les lésions initiales touchent généralement la région péri-ombilicale et peuvent s'étendre sur l'ensemble du tégument, avec un respect habituel du visage et des muqueuses (*fig. 1 et 2*).



**Fig. 2 :** Atteinte acrale avec bulles tendues confluentes palmaires.

## I Revues générales

La PG peut survenir à tous les stades de la grossesse, y compris en post-partum immédiat, mais elle apparaît généralement au cours des 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres. Elle semble plus fréquente chez les multipares mais peut également survenir chez les primipares. Une poussée en période de post-partum est rapportée dans 75 à 85 % des cas. La guérison survient en quelques semaines à mois suivant l'accouchement, avec une rémission clinique chez la majorité des patientes après 6 mois, avec une durée d'évolution moyenne de 28,4 semaines et médiane de 16 semaines [5].

Les récurrences lors des grossesses ultérieures sont fréquentes, souvent de façon plus précoce et plus sévère, et sont indépendantes du changement de partenaire, contrairement à ce qui a pu être pensé auparavant. La PG peut également récidiver en dehors des grossesses, notamment au moment des menstrues ou lors de la prise d'estroprogestatifs. Une évolution prolongée, chronique, indépendante de la grossesse est possible et doit faire considérer la possibilité d'une conversion de la PG en pemphigoïde bulleuse [6, 7].

À noter qu'il existe une association entre PG et hyperthyroïdie (maladie de Basedow). Dans l'étude de Jenkins *et al.*, l'incidence de la maladie de Basedow chez les patientes atteintes de PG était significativement augmentée à 10,3 % comparée à 0,4 % en population générale [5].

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres dermatoses inflammatoires de la grossesse, notamment la dermatose polymorphe de la grossesse.

### ■ Physiopathologie

La physiopathologie de la PG est encore imparfaitement connue [8]. La PG est secondaire à une réponse auto-immune dirigée contre la protéine transmembranaire hémidesmosomale BP180 (BPAG2

ou collagène XVII). L'épitope dominant est situé dans le domaine extracellulaire NC16A, mais d'autres épitopes ont été rapportés dans la littérature [9]. La PG est fortement associée à certains types d'HLA maternels, notamment les HLA-DRs DRB1\*0301 (HLA-DR3) et DRB1\*0401/040 (HLA-DR4) [10, 11], suggérant l'implication du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II dans la pathogénie de la PG. La formation d'auto-anticorps résulte d'une rupture de la tolérance immunologique mère-fœtus.

La protéine BP180, qui est exprimée dans l'épithélium amniotique du placenta et du cordon ombilical, est présentée aux molécules du CMH II maternelles anormalement exprimées au niveau placentaire [12]. Des anticorps anti-BP180 sont ainsi synthétisés et se déposent sur les protéines BP180 de la jonction dermo-épidermique (JDE) maternelle par réactivité croisée, avec activation de la voie classique du complément. Les lésions tissulaires sont ainsi le résultat de dépôt de C3 le long de la JDE. Les principales sous-classes d'immunoglobulines qui ont été identifiées dans la PG sont les IgG1 et 3 [13], et plus récemment les IgG4. À noter que les IgG4 franchissent la barrière placentaire [14].

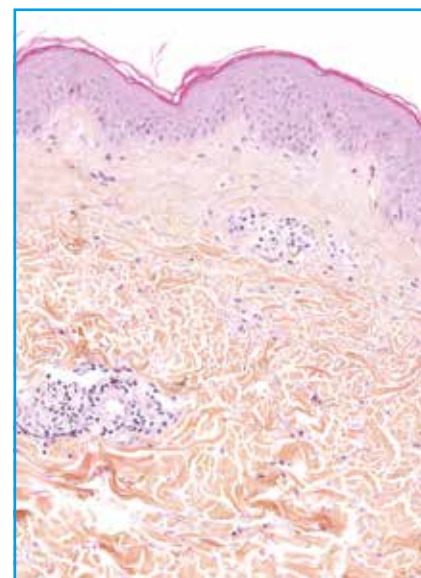
Un autre facteur possible de l'émergence de la PG est un système du complément particulier, avec 90 % des PG possédant en effet l'allèle C4 nul (C4\*Q0) *versus* 43 % des contrôles, ce qui pourrait compromettre la clairance des complexes immuns et donc faciliter leur dépôt [15]. Enfin, l'implication des facteurs hormonaux a bien sûr été avancée : en effet, l'évolution de la PG semble corrélée aux taux de progestérone et d'œstrogènes. Néanmoins, les études n'ont pour l'instant pas permis de le confirmer.

### ■ Diagnostic

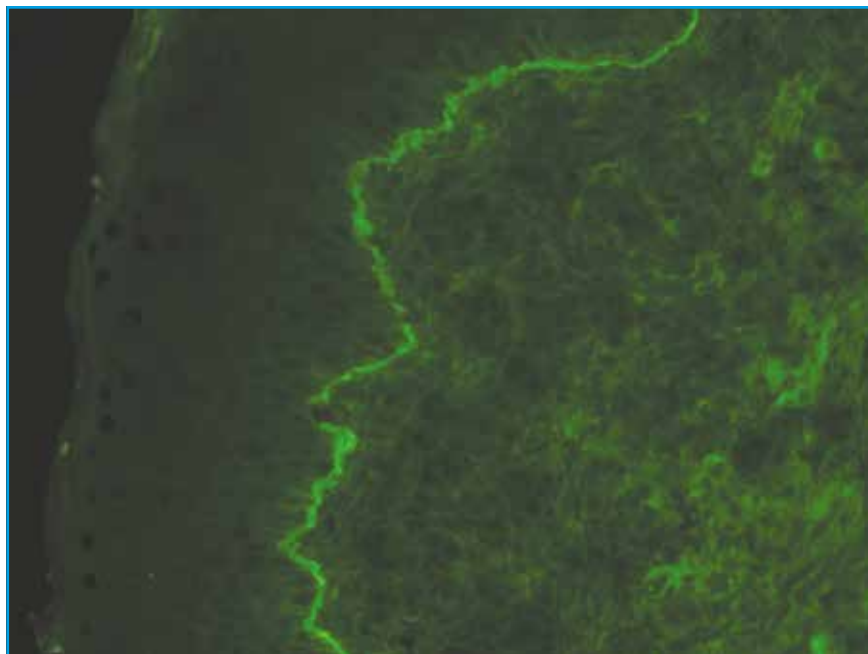
Le diagnostic doit être évoqué devant toute dermatose prurigineuse au cours

de la grossesse. Les résultats histologiques sont variables selon la sévérité et le stade évolutif de la PG. Au stade pré-bulleux, avec des lésions urticariennes, il peut être retrouvé un œdème dermique associé à un infiltrat périvasculaire de lymphocytes, d'histiocytes et de polynucléaires éosinophiles (**fig. 3**). Au stade bulleux, la biopsie cutanée réalisée sur une bulle récente montre une bulle sous-épidermique avec un infiltrat dermique superficiel riche en polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. L'immunofluorescence directe (IFD) confirme le diagnostic en mettant en évidence un dépôt linéaire fin de C3 ± d'IgG (C3 rapporté dans 100 % des cas, IgG dans 25 à 50 % des cas) le long de la JDE (**fig. 4**) [14]. L'IFD est constamment négative en cas de dermatose polymorphe de la grossesse.

Afin d'éviter la réalisation de biopsies cutanées chez la femme enceinte, la sensibilité et la spécificité de la détection des anticorps anti-BP180 par méthode ELISA ont été étudiées. Dans l'étude d'Al Saif *et al.*, la



**Fig. 3 :** Biopsie cutanée d'une lésion urticarienne montrant un discret œdème du derme papillaire associé à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire et quelques polynucléaires éosinophiles dispersés. Coloration par l'hématoxyline éosine safran (HES).



**Fig. 4 :** Examen en immunofluorescence directe sur prélèvement congelé. Présence d'un dépôt linéaire de C3 le long de la jonction dermo-épidermique.

sensibilité et la spécificité de l'ELISA anti-BP180 NC16A (Euroimmun, Lubeck, Germany) étaient respectivement de 97 % et 100 % [16], similaires à celles retrouvées dans d'autres études [17, 18]. Les auteurs concluaient que l'ELISA anti-BP180 NC16A était un examen performant pour le diagnostic de PG, permettant d'éviter la réalisation de biopsies cutanées avec IFD. Par ailleurs, l'ELISA anti-BP180 NC16A apparaît comme un outil utile dans le suivi de l'activité de la PG avec des taux sériques semblant être corrélés à la sévérité clinique [17, 18].

Enfin, une nouvelle stratégie diagnostique utilisant l'immunohistochimie C4d a été proposée avec une détection d'un dépôt linéaire de C4d le long de la JDE chez 100 % des patientes ayant une PG et aucune des patientes ayant une dermatose polymorphe de la grossesse [19]. L'avantage de cette technique sur l'IFD est qu'elle peut être réalisée sur prélèvement fixé en paraffine, mais celle-ci n'est pas encore totalement disponible en routine.

### ■ Pronostic fœtal

Le pronostic fœtal est globalement bon malgré un risque de césarienne, de prématurité (< 37 SA), d'hypotrophie (< 2500 g) ou de petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (< 10<sup>e</sup> percentile) [20]. Il n'y a pas de surrisque de mort fœtale et aucune association malformative n'a été rapportée. Un début précoce de la PG au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>e</sup> trimestre et la présence de bulles sont des facteurs de risque de survenue de complications fœtales. En revanche, l'administration d'une corticothérapie générale ne semble pas apparaître comme facteur de risque de complications fœtales [21].

Dans de rares cas, une éruption vésiculeuse modérée et transitoire est possible chez le nourrisson, liée au passage d'anticorps maternels.

### ■ Traitement

Le protocole national de soins (PNDS) a été révisé en avril 2016. Le traite-

ment sera guidé par la sévérité de la PG et son évolution. Le traitement de la PG repose sur la corticothérapie : locale avec dermocorticoïdes très forts type propionate de clobétasol pour les formes bénignes à modérées, générale à des doses comprises entre 0,5 et 1 mg/kg pour les formes sévères. La frontière entre formes bénignes à modérées et formes sévères n'est pas clairement définie, mais un seuil de 10 % de surface corporelle atteinte a été proposé [21, 22].

Dans des formes résistantes, récidivantes dans le post-partum, ou en prévention de récurrences sévères, d'autres traitements ont été proposés, notamment dapsone, azathioprine, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses [22], voire rituximab [23, 24]. L'allaitement est autorisé chez les femmes ayant une PG limitée traitée par corticothérapie locale ; il est en revanche contre-indiqué chez les patientes sous corticothérapie générale.

*Remerciements au Dr Pierre Sohier pour les photos anatomopathologiques.*

### BIBLIOGRAPHIE

1. BERTRAM F, BRÖCKER E-B, ZILLIKENS D *et al.* Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009;7:434-440.
2. TINDALL JG, REA TH, SHULMAN I *et al.* Herpes gestationis in association with a hydatidiform mole. Immunopathologic studies. *Arch Dermatol*, 1981;117:510-512.
3. DJAHANSOUZI S, NESTLE-KRAEMLING C, DALL P *et al.* Herpes gestationis may present itself as a paraneoplastic syndrome of choriocarcinoma-a case report. *Gynecol Oncol*, 2003;89:334-337.
4. INGEN-HOUSZ-ORO S, SBIDIAN E, ORTONNE N *et al.* Pemphigoid gestationis revealing a denial of pregnancy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016;30:1411-1413.
5. JENKINS RE, HERN S, BLACK MM. Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1999;24:255-259.
6. JENKINS RE, JONES SA, BLACK MM. Conversion of pemphigoid gestationis to bullous pemphigoid--two refractory

## I Revues générales

- cases highlighting this association. *Br J Dermatol*, 1996;135:595-598.
7. AMATO L, MEI S, GALLERANI I *et al.* A case of chronic herpes gestationis: persistent disease or conversion to bullous pemphigoid? *J Am Acad Dermatol*, 2003;49:302-307.
  8. SADIK CD, LIMA AL, ZILLIKENS D. Pemphigoid gestationis: Toward a better understanding of the etiopathogenesis. *Clin Dermatol*, 2016;34:378-382.
  9. DI ZENZO G, CALABRESI V, GROSSO F *et al.* The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol*, 2007;127:864-873.
  10. SHORNICK JK, STASTNY P, GILLIAM JN. High frequency of histocompatibility antigens HLA-DR3 and DR4 in herpes gestations. *J Clin Invest*, 1981;68:553-555.
  11. SHORNICK JK, JENKINS RE, ARTLETT CM *et al.* Class II MHC typing in pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol*, 1995;20:123-126.
  12. BORTHWICK GM, SUNDERLAND CA, HOLMES RC *et al.* Abnormal expression of HLA-DR antigen in the placenta of a patient with pemphigoid gestationis. *J Reprod Immunol*, 1984;6:393-396.
  13. CHIMANOVITCH I, SCHMIDT E, MESSER G *et al.* IgG1 and IgG3 are the major immunoglobulin subclasses targeting epitopes within the NC16A domain of BP180 in pemphigoid gestationis. *J Invest Dermatol*, 1999;113:140-142.
  14. INTONG LRA, MURRELL DF. Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin*, 2011;29:447-452, ix.
  15. SHORNICK JK, ARTLETT CM, JENKINS RE *et al.* Complement polymorphism in herpes gestationis: association with C4 null allele. *J Am Acad Dermatol*, 1993;29:545-549.
  16. AL SAIF F, JOUEN F, HEBERT V *et al.* Sensitivity and specificity of BP180 NC16A enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:560-562.
  17. SITARU C, POWELL J, MESSER G *et al.* Immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of pemphigoid gestationis. *Obstet Gynecol*, 2004;103:757-763.
  18. POWELL AM, SAKUMA-OYAMA Y, OYAMA N *et al.* Usefulness of BP180 NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the serodiagnosis of pemphigoid gestationis and in differentiating between pemphigoid gestationis and pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Arch Dermatol*, 2005;141:705-710.
  19. KWON EJ, NTIAMOAH P, SHULMAN KJ. The utility of C4d immunohistochemistry on formalin-fixed paraffin-embedded tissue in the distinction of polymorphic eruption of pregnancy from pemphigoid gestationis. *Am J Dermatopathol*, 2013;35:787-791.
  20. SHORNICK JK, BLACK MM. Fetal risks in herpes gestationis. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:63-68.
  21. CHI CC, WANG SH, CHARLES-HOLMES R *et al.* Pemphigoid gestationis: early onset and blister formation are associated with adverse pregnancy outcomes. *Br J Dermatol*, 2009;160:1222-1228.
  22. INGEN-HOUSZ-ORO S. [Pemphigoid gestationis: a review]. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:209-213.
  23. CIANCHINI G, MASINI C, LUPI F *et al.* Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol*, 2007;157:388-389.
  24. TOURTE M, BRUNET-POSSENTI F, MIGNOT S *et al.* Pemphigoid gestationis: a successful preventive treatment by rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e206-e207.

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

## Revue générale

# Érythème pigmenté fixe : une forme particulière d'hypersensibilité médicamenteuse

## Recommandations du groupe FISARD de la Société française de dermatologie [1]

**RÉSUMÉ :** L'érythème pigmenté fixe est une toxidermie médicamenteuse mal connue et dont l'épidémiologie est probablement sous-estimée. Elle nécessite un diagnostic précis qui commence lors de la description lésionnelle spécifique mais qui requiert le plus souvent des explorations spécifiques, bien décrites par le groupe FISARD de la Société française de dermatologie en 2018.

Les principaux médicaments en cause en pédiatrie sont les antibiotiques et les AINS. Il convient d'adresser ces patients dans les centres pouvant les explorer afin de pouvoir préciser la molécule en cause et les précautions ultérieures dans les prescriptions médicamenteuses. L'exclusion est le plus souvent la seule prise en charge.



**S. WANIN**

Service de Pneumologie et d'Allergologie, Hôpital Robert-Debré, PARIS.

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est caractérisé par la présence de lésions uniques ou multiples, arrondies ou ovalaires, à bordure bien délimitée de quelques centimètres de diamètre (*fig. 1 à 3*). Elles sont initialement érythémateuses puis violacées ou brunes [1]. L'EPF peut siéger en n'importe quel endroit du tégument et des muqueuses [2, 3]. L'évolution est spécifique : en cas de réintroduction du médicament, les lésions récidivent au même endroit et cicatrisent en laissant une pigmentation résiduelle. L'EPF reste sous-diagnostiqué.

### Épidémiologie

L'incidence de l'EPF n'est pas connue. Au sein des toxidermies, la fréquence de l'EPF varie d'un continent à l'autre. Dans les pays occidentaux, cette toxi-



Fig. 1 : Érythème pigmenté fixe solitaire [1].

dermie est plus rarement rapportée en Europe et en Amérique du Nord [1]. En France, une série rétrospective multicentrique retrouve, auprès de 17 centres hospitaliers français, 59 observations d'EPF sur 3 ans [4]. Ces différences géographiques peuvent s'expliquer possiblement par une prédisposition génétique, encore peu explorée. Tous les âges sont concernés en particulier

## Revue générale



Fig. 2 : Érythème pigmenté fixe multiple bulleux et non bulleux des membres inférieurs [1].



Fig. 3 : Macules rondes à ovales brunes à violacées [3].

les enfants, décrits dans une série pédiatrique [5].

### Médicaments en cause

Les médicaments sont nombreux, cela dépend des pays concernés. En France, les principaux médicaments pourvoyeurs d'EPF sont le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antibiotiques (bêta-lactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, macrolides). Mais de nombreuses autres familles peuvent être à l'origine d'EPF.

Chez l'enfant, les publications font état d'AINS et d'antibiotiques (bêta-lactamines, sulfamides...) [2, 3, 6].

### Physiopathologie

L'érythème pigmenté fixe est une hypersensibilité retardée aux médicaments médiée par les lymphocytes T (LT) CD8. Ces LT CD8 intra-épidermiques ont un phénotype "effecteurs mémoires" [1, 7, 8]. Ils sont détectés dans les lésions d'EPF et sont responsables des lésions tissulaires. Leur phénotype est similaire aux LT CD8 intra-épidermiques persistant au site d'infection virale (comme pour l'herpès) ou de traumatisme ancien, expliquant la survenue des EPF préférentiellement sur ces sites et la récurrence sur les mêmes régions. Ils peuvent persister au site de lésion jusqu'à 4 ans après la réaction immunitaire. Les facteurs responsables de cette

persistance dans les sites lésionnels sont mal connus mais sont probablement multifactoriels [1].

Ces LT sont capables de réagir avec de nombreux stimulus comme des molécules du CMH, des médicaments ou encore des cytokines. Ils vont s'activer et acquérir une cytotoxicité en sécrétant de l'IFN-gamma ou du TNF. Sous l'effet de l'environnement cytokinique (TNF) et peut-être par un effet direct de certains médicaments (AINS), les mastocytes vont s'activer et augmenter l'activation lymphocytaire en induisant notamment l'expression de molécules d'adhésion au niveau kératinocytaire (ICAM-1) et vont produire du TNF. Les LT CD8 intra-épidermiques activés cytotoxiques vont lyser les kératinocytes. Les LT CD4 et LT CD8 effecteurs vont être ainsi en majorité détruits, mais certains vont persister sous l'effet de cytokines comme l'IL15 et seront responsables des récurrences ultérieures de la maladie [8].

### Clinique

Dermatose de cause exclusivement médicamenteuse, l'érythème pigmenté fixe est une éruption d'une ou de plusieurs macules ou plaques arrondies ou ovalaires, infiltrées, rouge-brunâtre sur la peau ou les muqueuses, associées à des sensations de brûlure et de prurit. Parfois peuvent apparaître des vésicules, des bulles ainsi que des érosions [9, 10]. L'érythème pigmenté fixe peut être multiple. La caractéristique pathognomonique est la récurrence aux mêmes localisations après réexposition à la même molécule. Après arrêt du médicament causal, une hyperpigmentation résiduelle persiste. Après une première exposition, qui peut dater de plusieurs semaines ou années, la lésion réapparaît en quelques heures lors d'une réexposition. Toutes les muqueuses peuvent être atteintes. L'imputabilité intrinsèque augmente si le patient a eu au moins 2 poussées sur un même site.

En cas de première administration, le délai d'apparition de l'EPF est compatible entre le 1<sup>er</sup> et le 7<sup>e</sup> jour après le début de la prise du médicament suspect. Le délai est considéré incompatible si le médicament est interrompu depuis plus de 2 semaines avant l'apparition de l'EPF.

## ■ Histologie [1]

Il existe des signes d'apoptose kératinocytaire avec une dermatite de l'interface caractérisée par une vacuolisation de la couche basale, un clivage sous-épidermique et un œdème dermique. L'infiltrat à cellules mononucléées a une distribution lichénoïde et périvasculaire, il s'y associe des lymphocytes, polynucléaires éosinophiles et parfois neutrophiles de topographie interstitielle. La pigmentation séquellaire est due à la présence de mélanophages (dendrocytophages).

Les immunofluorescences directe et indirecte sont négatives.

## ■ Diagnostics différentiels [1]

Lorsque la lésion est unique, le principal diagnostic différentiel à évoquer est une réaction à une piqûre d'insecte. Dans les formes génitales, la récurrence herpétique peut être discutée.

Lorsque les lésions sont nombreuses et bulleuses, il ne faut pas confondre l'EPF avec un syndrome de Stevens-Johnson. Dans l'EPF, il n'y a pas de lésions maculopapuleuses entre les médaillons ovales bien limités.

Dans les formes bulleuses, la nécrolyse épidermique toxique (NET), l'érythème polymorphe, les dermatoses bulleuses auto-immunes (dermatose IgA linéaire, pemphigus...) sont des diagnostics alternatifs pour lesquels la topographie des lésions et l'immunofluorescence sont essentiels.

## ■ Évolution

L'évolution de l'EPF est rapide (7 jours) et se fait par une cicatrisation dans les suites de l'arrêt de la molécule, laissant une pigmentation résiduelle. La réintroduction de la molécule incriminée entraîne une récurrence de l'éruption dans un délai beaucoup plus court. Les lésions récidivent classiquement aux mêmes endroits mais peuvent également être plus nombreuses, voire s'associer à une proportion plus importante de lésions bulleuses. Dans le cas d'EPF bulleux généralisé, le pronostic à l'échelle européenne est de 22 % de mortalité [1].

## ■ Les explorations diagnostiques [11]

### 1. Biopsie cutanée (cf. histologie)

### 2. Tests cutanés [11, 12]

Les tests épicutanés (*patch tests*) peuvent être intéressants pour explorer les EPF s'ils sont réalisés sur les sites pigmentés séquellaires, sur le dos et sur un site étant toujours demeuré indemne de lésion d'EPF (témoin). La réaction des tests épicutanés est lue à 48 et 96 h. Si seule une lecture peut être réalisée, celle-ci se fera à 72 h. Si les tests épicutanés sont négatifs lors de la lecture à 96 h, une lecture tardive à une semaine doit être effectuée. Elle est obligatoire en cas de tests aux corticoïdes.

En cas de négativité des *patch tests*, il peut être fait des tests d'applications répétées sur le site antérieurement atteint par l'EPF. Peu d'études rapportent la sensibilité des *patch tests* et de ces tests d'applications répétées. Le groupe FISARD (groupe de la Société française de dermatologie) a publié les recommandations pour l'exploration épicutanée des éruptions médicamenteuses [11].

Lorsqu'on dispose du médicament sous une forme commercialisée, les

tests seront réalisés avec tous les médicaments reçus dans la semaine qui précède l'apparition de la toxidermie. Si le produit a été préparé dilué dans la vaseline pour le *patch test*, il faut donner au patient la préparation (comprimé ou poudre diluée à 30 % dans la vaseline ou lyophilisat à 10 % vaseline). Si le médicament existe sous forme liquide (sirop comme par exemple les bêta-lactamines, collyre par exemple pour les quinolones), il faut utiliser le produit tel quel, en précisant la concentration en principe actif. Pour les principes actifs également commercialisés sous forme topique (par exemple corticoïdes, crèmes et gels anti-inflammatoires, aciclovir, érythromycine, acide fusidique...), il faut utiliser le topique en précisant la concentration en principe actif. Si plusieurs *patch tests* sur un même site sont nécessaires, il faut attendre au moins 7 jours après la dernière lecture du premier test négatif avant d'appliquer le second.

En l'absence de découverte d'un médicament responsable, il faut que le malade note toutes les prises médicamenteuses ayant précédé dans les 48 h une nouvelle éruption.

Pour la lecture des tests épicutanés, les critères utilisés sont ceux de la norme internationale de l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) :  
 – érythème simple, test douteux : + ? ;  
 – érythème et papule : + ;  
 – papule, érythème et vésicules : ++ ;  
 – papule, érythème, vésicules confluentes ou bulle : +++.

### 3. Tests d'applications répétés *in situ*

Il faut donner au patient la préparation (comprimé ou poudre diluée à 30 % dans la vaseline ou lyophilisat à 10 % vaseline) utilisée pour les tests épicutanés. Si plusieurs tests d'application *in situ* sur un même site sont nécessaires, il faut attendre au moins 7 jours après la dernière lecture du premier test négatif avant d'appliquer le second.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- La toxidermie médicamenteuse est rare en pédiatrie.
- L'EPF se caractérise par une lésion spécifique dont l'imputabilité médicamenteuse augmente lorsque plusieurs récurrences sont retrouvées dans l'anamnèse.
- Topographie : tégument et muqueuses, lésions cicatricielles pigmentées.
- Les explorations sont bien décrites par le groupe FISARD par épidermotests et tests d'applications répétées.
- Le traitement est principalement l'exclusion du médicament.

Sur un site de l'EPF, la préparation sera appliquée une fois par jour durant 7 jours consécutifs, sans occlusion. Le site d'application sera cerné au stylo afin d'assurer la répétitivité des applications sur le même site. Les applications seront interrompues en cas d'érythème. En cas de positivité, le patient sera examiné par le dermatologue ou l'allergologue. À défaut, il sera demandé au patient de faire une photographie des lésions et de les envoyer aussitôt au médecin du centre de dermatologie.

#### 4. Test de provocation oral

Si le patient a eu plusieurs poussées avec le même médicament, le test de provocation orale (TPO) est inutile.

Un TPO est proposé :

- si le patient n'a eu qu'une poussée ou des poussées sans qu'on ait de certitude sur le médicament inducteur ;
- si les *patch tests in situ* et le test d'applications répétées sont négatifs ;
- si l'EPF n'est pas de type bulleux généralisé.

Le TPO est réalisé par l'absorption en une prise unique du médicament suspecté à dose thérapeutique. S'il existe plusieurs voies possibles d'administration du médicament, la voie orale sera privilégiée.

En l'absence de réaction à J7 du TPO, celui-ci est considéré négatif et la contre-indication au médicament ainsi testé est levée. Si plusieurs TPO sont nécessaires avec des médicaments différents et que le premier TPO est négatif, il faut attendre au moins 7 jours entre deux TPO.

#### ■ Traitement [1]

Il n'y a pas de traitement spécifique de la maladie en dehors de l'exclusion du médicament en cause. La réintroduction du médicament est possible mais elle doit être faite à posologie progressive et les risques de récurrence sont élevés.

Une fois le médicament identifié, un certificat devrait être remis au patient indiquant l'existence d'un érythème pigmenté fixe et la responsabilité du médicament imputé, ainsi que les arguments du diagnostic étiologique. En l'absence de découverte d'un médicament responsable, il faut prévenir le malade de la nécessité de noter toutes les prises médicamenteuses ayant précédé dans les 48 h une nouvelle éruption.

La prise en charge spécifique repose sur les symptômes cutanés et/ou muqueux : en présence de lésions bulleuses ou érosives, les dermocorticoïdes de classe

forte à très forte sont recommandés, selon l'intensité et l'extension des lésions. Sur les lésions inflammatoires pré- ou non bulleuses, le recours aux dermocorticoïdes est légitime, permettant de faire régresser l'inflammation et les sensations de brûlures. Cependant, dans les formes très extensives, l'application seule d'un émollient est privilégiée afin de limiter le risque de surinfection. Les formes étendues bulleuses généralisées doivent être prises en charge avec les mêmes soins de support (soins intensifs) qu'une nécrolyse épidermique toxique.

Par ailleurs, les séquelles pigmentées ne sont pas accessibles aux traitements.

#### ■ Conclusion

L'EPF est une forme particulière d'hypermotilité aux médicaments qui nécessite un diagnostic précis afin d'assurer l'éviction de la molécule en cause. Les formes pédiatriques sont rares et sont principalement décrites pour des antibiotiques. Il convient donc d'adresser ces patients aux dermatologues ou allergologues qui pourront réaliser les explorations adéquates afin de déterminer la molécule en cause.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. VALEYRIE-ALLANORE L. Érythème pigmenté fixe : épidémiologie, physiopathologie, clinique, diagnostic différentiel et modalités de prise en charge. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2015;142:701-706.
2. KELI-BHIJA Z, DE BLIC J, PONVERT C. An unusual case of penile non-pigmenting fixed drug eruption in a child. *Pediatr Allergy Immunol*, 2015;26:294-296.
3. BEN MANSOUR A, BELLON N, FRASSATI-BIAGGI A *et al.* Multifocal fixed drug eruption to ceftazidime in a child with cystic fibrosis. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;29:115-117.
4. BRAHIMI N, ROUTIER E, RAISON-PEYRON N *et al.* A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol*, 2010;20:461-464.



5. MORELLI JG, TAY YK, ROGERS M *et al.* Fixed drug eruptions in children. *J Pediatr*, 1999;134:365-367.
6. LABROSSE R, GRAHAN F, BÉGIN P *et al.* A pediatric case of selective fixed drug eruption to amoxicillin. *Pediatr Allergy Immunol*, 2017;28:848-850.
7. MIZUKAWA Y, SHIOHARA T. Fixed drug eruption: a prototypic disorder mediated by effector memory T cells. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2009;9:71-77.
8. SHIOHARA T. Fixed drug eruption: pathogenesis and diagnostic tests. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009;9:316-321.
9. MIZUKAWA Y, SHIOHARA T. Nonpigmenting fixed drug eruption as a possible abortive variant of toxic epidermal necrolysis: immunohistochemical and serum cytokine analyses. *Clin Exp Dermatol*, 2010;35:493-497.
10. PONVERT C. An unusual case of non-pigmenting fixed drug eruptions in a child. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013;24:715-716.
11. BARBAUD A. Investigations allergologiques dans les érythèmes pigmentés fixes. Méthode recommandée par le groupe FISARD de la SFD. *Ann Dermatol Vénéreol*, 2018;145:210-213.
12. OHTOSHI S. Utility of patch testing for patients with drug eruption. *Clin Exp Dermatol*, 2014;39:279-283.

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

# réalités

Thérapeutiques en DERMATO-VÉNÉROLOGIE

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

Médecin :  1 an : 60 €  2 ans : 95 €

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

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

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

## Bulletin d'abonnement

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Ville/Code postal : .....

E-mail : .....

### Règlement

Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

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

Date d'expiration :    Cryptogramme :

Signature :



## Micronutrition et médecine fonctionnelle

# Vitamine D : les nouveaux rôles physiologiques



**S. BÉCHAUX**  
Dermatologue, THONON-LES-BAINS.

Les déficits en vitamine D, fréquents, posent un problème de santé publique. Si elle est connue pour son rôle dans l'homéostasie des taux sériques phosphocalciques et la prévention de l'ostéoporose, d'autres rôles physiologiques lui sont attribués.

La vitamine D est l'exemple même du micronutriment qui a besoin d'un environnement nutritionnel adéquat et optimal pour sa bioactivation et sa fonctionnalité. Il ne faudra pas hésiter à augmenter les doses afin d'atteindre un seuil optimal entre 50 et 70 ng/mL, considéré comme la valeur de référence santé. C'est une hormone majeure, pléiotropique.

### Généralités

La vitamine D (calciférol) est liposoluble, sa teneur est liée à la présence de matières grasses. On distingue la vitamine D2 (ergocalciférol), d'origine végétale, et la vitamine D3 (cholécalférol), d'origine humaine ou animale.

Depuis 2008, 400 UI/j sont obligatoires chez les nourrissons nourris au sein car elle est absente du lait maternel.

### Hypovitaminose D

Les facteurs de risque sont nombreux :

- une exposition solaire insuffisante, car peu de vitamine D est produite dans les zones géographiques au-dessus de la latitude de 35° nord (île de Malte) d'octobre à mars ;
- les phototypes élevés ;
- l'excès d'évitement du soleil (ombre et écrans solaires) ;
- l'obésité ;
- les personnes âgées (moins de précurseur de la vitamine D dans la peau) ;
- les grossesses multiples, l'allaitement ;
- l'insuffisance rénale et hépatique ;
- les syndromes de malabsorption ;
- certains médicaments (barbituriques, corticoïdes, antirejet).

### Signes d'une carence en vitamine D

Fatigue, sensibilité augmentée aux infections et baisse de l'immunité, perte

d'appétit, anxiété, déprime, crampes musculaires et troubles du sommeil sont les signes les plus fréquemment rencontrés.

### Sources de vitamine D

#### 1. La peau

Elle représente 80 % des apports. La synthèse se fait à partir du cholestérol : c'est le 7-déhydrocholestérol qui, sous l'influence des rayons UVB, se transforme en prévitamine D3. Puis, sous l'effet de la chaleur, celle-ci est transformée en vitamine D3. Elle participe à la différenciation des kératinocytes. Une exposition régulière modérée, sans crème solaire et sans que la peau ne rougisse (10 min/j), permet sa synthèse. Le corps limite la synthèse à 10 000 UI/j [1].

#### 2. L'alimentation

Elle ne représente que 20 % des apports (**tableau I**) [2]. L'huile de foie de morue ne doit être qu'une supplémentation d'appoint car elle apporte aussi beaucoup de vitamine A, toxique à fortes doses.

Produits	µg/100 g*
Huile de foie de morue	200
Saumon, hareng, anchois, pilchard	12-20
Sardine, truite arc-en-ciel, maquereau, margarine	8-12
Anguille, thon, huîtres, caviar, jaune d'œuf	3-8
Truite des rivières, limande, œufs de lump	1,5-3
Rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons	0,6-1,5
* 1 µg = 40 UI	

**Tableau I :** Sources alimentaires de vitamine D (base de données Ciquel, Anses).

## ■ Quel taux obtenir ?

### 1. Dosage dans le sérum

C'est la 25(OH)D3 que l'on dose. L'unité de mesure est soit en ng/mL, soit en nmol/L. Voici la conversion : nmol/L = 2,5 x ng/mL. Les dosages de contrôle permettent d'adapter le taux optimal individuellement

### 2. Valeur seuil et taux optimaux

La valeur seuil est fixée à 30 ng/mL pour limiter le risque de fracture. Entre 10 et 30 ng/mL, c'est une insuffisance, en dessous de 10 ng/mL, c'est une carence. L'étude SU.VI.MAX a montré que 78 % des femmes avaient un taux inférieur à 31 ng/mL pour une moyenne d'âge de 47 ans, alors que plus de 90 % des personnes de 75 ans sont déficientes [1]. Il n'existe pas de consensus sur le taux optimal, qui se situe entre 30 et 70 ng/mL et représente une valeur de référence santé. La toxicité est atteinte pour une valeur supérieure à 110 ng/mL [4].

## ■ Métabolisme de la vitamine D

Elle est transportée dans le sang par la *vitamin D-binding protein* (DBP). Cette protéine est fabriquée par le foie et présente un polymorphisme génétique. Elle doit traverser la membrane cellulaire pour transporter la vitamine D dans les mitochondries hépatiques. Cependant, une grande fluidité membranaire est requise grâce à une bonne teneur en acides gras oméga-3, or nous sommes tous carencés. Par ailleurs, un taux optimal de magnésium est requis pour cette étape.

Pour devenir active, la vitamine D doit subir 2 hydroxylations :

– la 1<sup>re</sup> dans le foie par la 25-hydroxylase qui la transforme en calcidiol (25(OH)D). Une exposition aux toxines et aux polluants sature le foie et perturbe cette étape ;

– la 2<sup>de</sup> hydroxylation dans le rein, par la 1-alpha-hydroxylase, transforme la 25(OH)D en calcitriol (1,25(OH)2D), c'est la forme plus active.

Ces étapes nécessitent des cytochromes P 450 qui ont besoin de fer pour fonctionner, elles font aussi l'objet d'un polymorphisme génétique important.

Le calcitriol formé se lie au récepteur nucléaire VDR (*Vitamin D Receptor*) qui présente une large distribution dans de nombreux tissus cibles. L'activation du VDR nécessite un couplage intranucléaire avec le RXR (récepteur de l'acide rétinoïque : vitamine A) qui entraînera une expression de la modulation des gènes. 3 % de nos gènes sont vitamine D-dépendants ! Il faudra vérifier le taux sérique de vitamine A.

## ■ Rôles physiologiques de la vitamine D

### 1. Effets classiques osseux, action endocrine [3]

Elle augmente les concentrations de calcium et de phosphore, en facilitant leur absorption intestinale et en diminuant l'élimination rénale, sous l'influence de la parathormone. Le maintien d'une calcémie suffisante permet une minéralisation optimale des os, des cartilages et des dents. La carence est responsable du rachitisme, de l'ostéomalacie et de l'aggravation de l'ostéoporose.

### 2. Effets moins classiques, extra-osseux, action autocrine ou paracrine

#### ● Au niveau musculaire

Le VDR est présent dans les muscles squelettiques pour obtenir une régulation de l'utilisation du calcium et une amélioration de la force musculaire. 800 UI/j réduisent le risque de chutes et de fractures. La vitamine D améliore la symptomatologie musculaire des patients sous statines.

#### ● Au niveau cardiaque

Elle améliore la contractilité du muscle cardiaque *via* l'augmentation du calcium.

#### ● Au niveau métabolique

Elle améliore la sensibilité à l'insuline en ayant des effets directs sur la sécrétion d'insuline. En effet, les VDR sont exprimés dans les cellules bêta du pancréas et la transcription du gène de l'insuline est activée par le calcitriol. Elle stimule l'expression de récepteurs à l'insuline dans les tissus cibles, enfin la sécrétion de l'insuline est calcium-dépendante. *A contrario*, un déficit aggravera l'insulinorésistance.

#### ● Au niveau immunitaire

Elle active l'immunité innée et inhibe l'immunité acquise en diminuant la prolifération des lymphocytes T *helper* Th1 et Th17 avec diminution des cytokines pro-inflammatoires. Elle améliore la fonction de barrière intestinale et les maladies auto-immunes.

#### ● Au niveau infectieux

Elle augmente la phagocytose et module la production d'un polypeptide antibactérien : la cathélicidine.

#### ● Dans la fertilité et la grossesse

Un bon taux contribue à moins de gêne pendant les règles, à un meilleur taux de réussite après une fécondation *in vitro* et à un risque diminué de prééclampsie pendant la grossesse.

#### ● Au niveau cérébral

C'est une hormone neurostéroïdienne qui participe au fonctionnement du cerveau, à la synthèse de la sérotonine et de la testostérone. Elle est nécessaire à la plasticité neuronale. Son déficit est impliqué dans la dépression, l'autisme, le Parkinson et l'Alzheimer.

# Micronutrition et médecine fonctionnelle

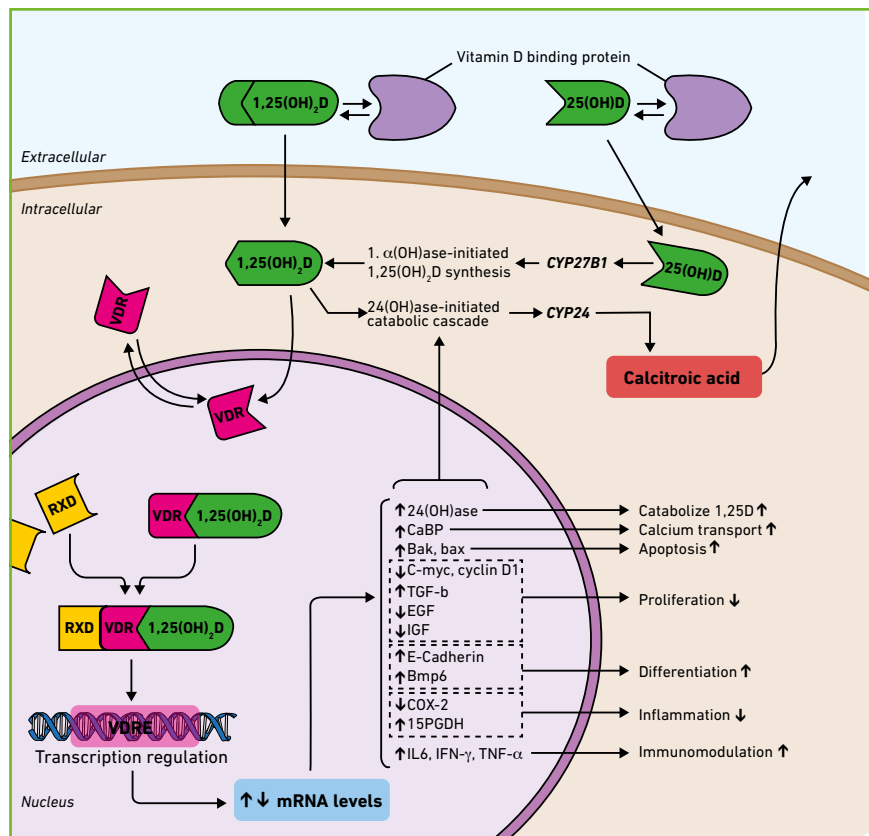


Fig. 1 : Mécanismes d'action de 1,25(OH)2D dans les cellules cibles [5].

## Dans la carcinogénèse

Elle est préventive car elle est impliquée dans la régulation de l'apoptose, de la prolifération, la différenciation, l'inflammation et l'immunomodulation (fig. 1) [5].

dose semble sous-évaluée. Il faut préférer la D3 car elle est davantage biodisponible que la D2 et 4 fois plus active. Pour obtenir rapidement un taux optimal, une supplémentation quotidienne plutôt que trimestrielle est préconisée.

## Supplémentation

La référence nutritionnelle pour la population (RNP) est de 15 mg/j mais cette

## Conclusion

La vitamine D est bien une hormone. Mais il ne suffit pas d'obtenir un bon taux, elle doit être fonctionnelle et bio-

activée ! Certains facteurs sont limitants : il est nécessaire d'avoir un bon taux de cholestérol, de fer, de magnésium, de vitamine A et d'oméga-3. Son absorption est limitée par une bonne digestion des graisses et par un intestin fonctionnel ayant un microbiote en eubiose. Les mitochondries ont besoin de nombreux nutriments pour être optimales. Par ailleurs, des polymorphismes génétiques expliquent une activité moindre. Le rôle de cette médecine nutritionnelle et fonctionnelle sera de vérifier tous ces facteurs.

## BIBLIOGRAPHIE

- HERCBERG S, GALAN P, PREZIOSI P *et al.* The S.U.V.I.M.A.X study: a randomized placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*, 2004;164: 2335-2342.
- www.anses.fr. Vitamine D. Présentation, besoins nutritionnels et sources alimentaires. Mis à jour le 06/03/2019.
- SOUBERBIELLE JC. Effets classiques et non classiques de la vitamine D. *Métabolisme, hormones, diabète et nutrition*, 2011;15.
- HOUSSIN B. Vitamine D mode d'emploi. Ed Thierry Souccar, 3<sup>e</sup> trimestre 2011.
- DAVIS CD, MILNER JA. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2011;4:1-11.

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

## ■ Confrontation anatomoclinique

# Maladies inflammatoires et oblitérantes des vaisseaux cutanés

→ M.-D. VIGNON-PENNAMEN

Hôpital Saint-Louis, PARIS.

**D**e nombreuses dermatoses sont la conséquence d'altérations vasculaires. Schématiquement, elles résultent soit d'une inflammation pariétale, soit d'une oblitération des lumières. Elles se caractérisent par un purpura, un livédo, des nécroses ou des ulcérations, ce qui oriente le clinicien vers un groupe d'affections inflammatoires ou thrombosantes. Toutefois, un même aspect clinique peut être la conséquence de mécanismes différents ou parfois associés. L'apport de la biopsie est alors essentiel pour une classification plus précise de l'atteinte vasculaire, pour son étiologie et pour la prise en charge des patients.

### ■ Les purpuras par fragilité capillaire

Ces purpuras rarement biopsiés correspondent à une extravasation de globules rouges du fait d'une fragilité capillaire. On peut en rapprocher le purpura du scorbut, dans lequel on voit autour d'un follicule hyperkératosique un discret infiltrat lymphocytaire et des extravasations d'hématies.

### ■ Les capillarites purpuriques et pigmentées

Elles se caractérisent par des macules brunes ponctuées d'éléments purpuriques et siègent le plus souvent aux

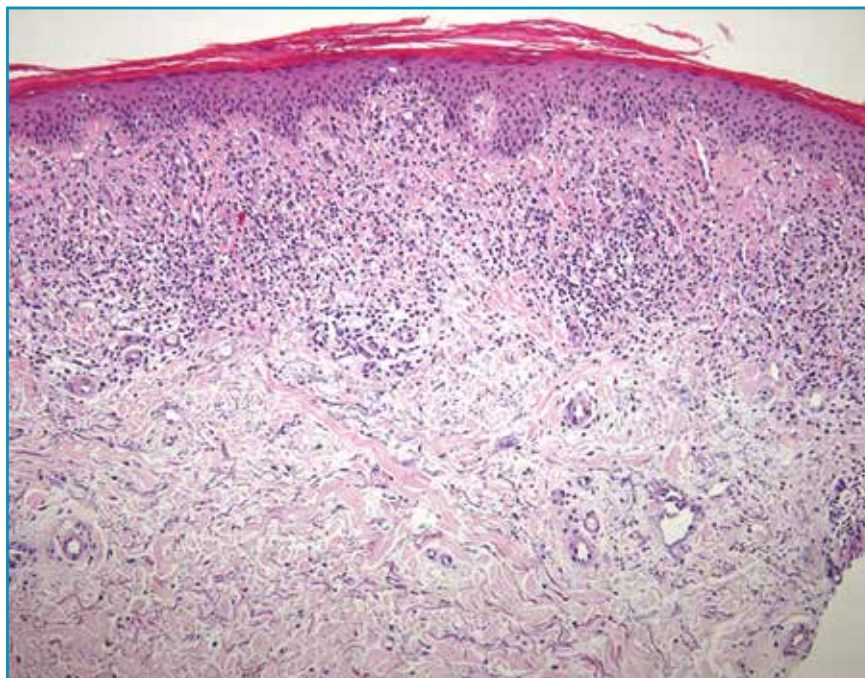


Fig. 1 : Lichen aureus. Densé infiltrat lymphocytaire dermique contenant des hématies extravasées.

membres inférieurs. De nombreuses variantes cliniques ont été décrites avec une traduction histologique commune. Il existe ici un infiltrat lymphocytaire dermique superficiel plus ou moins abondant disposé en bande avec un renforcement périvasculaire. Dans cet infiltrat, on peut voir des globules rouges extravasés, ce qui donne lieu à des dépôts d'hémosidérine que l'on visualise sur la coloration par le Perl's (fig. 1). Lorsque l'infiltrat lymphocytaire est abondant, formant une bande continue sous-épidermique, le diagnostic peut être difficile avec un mycosis fongoïde dont il existe des formes purpuriques. La confrontation anatomoclinique, l'immunohistochimie voire la recherche d'un clone T sont parfois nécessaires.

### ■ Les vasculites/vascularites

#### 1. Les vasculites leucocytoclasiques

Ce sont les formes les plus fréquentes des vasculites inflammatoires. Elles se traduisent par un purpura infiltré, palpable, pouvant confluer en plaques et prédominant aux membres inférieurs. L'inflammation de topographie périvasculaire concerne surtout le derme superficiel. Les vaisseaux capillaires ou veinules post-capillaires sont le siège d'une nécrose fibrinoïde pariétale et parfois d'une thrombose secondaire aux dommages inflammatoires (fig. 2). Dans les parois capillaires et dans le derme adjacent, on trouve un infiltrat neutrophilique plus ou moins

## Confrontation anatomoclinique

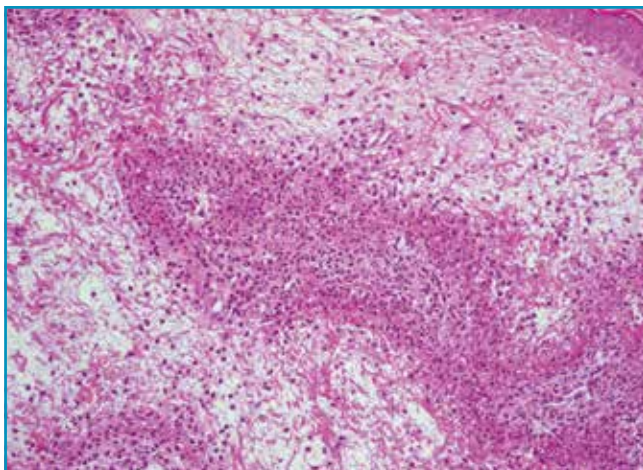


Fig. 2 : Vasculite leucocytoclasique. Nécrose des parois capillaires et infiltrat de neutrophiles.

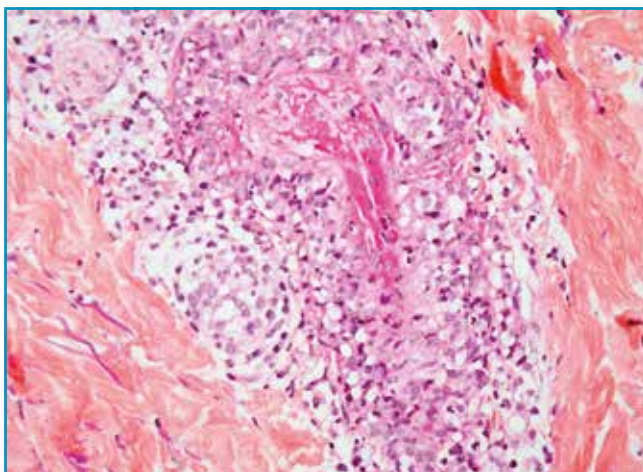


Fig. 3 : Vasculite septique au cours d'une méningococcémie chronique.

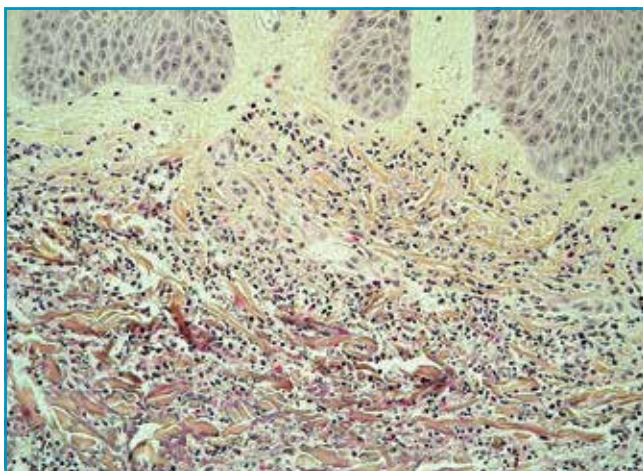


Fig. 4 : Granulome nécrosant extravasculaire au cours d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite.

abondant fait de polynucléaires fragmentés (leucocytoclasie). Ces dégâts vasculaires sont responsables d'une extravasation d'hématies et, dans les formes sévères, on peut voir une nécrose épidermique. Cette image histologique ne présage pas de l'étiologie (infection, purpura rhumatoïde, médicament, cryoglobulinémie mixte, vasculite des connectivites). En immunofluorescence directe, on peut voir des dépôts vasculaires de C3 et d'IgG. Les dépôts d'IgA orientent vers le purpura rhumatoïde.

### 2. Les vasculites septiques

Au cours des endocardites bactériennes, des méningococcémies, des candidoses systémiques, il existe parfois des lésions cutanées purpuriques et pustuleuses dans lesquelles la biopsie montre des altérations vasculaires nécrotiques et thrombosantes avec présence de polynucléaires neutrophiles dans les vaisseaux et le derme adjacent (fig. 3). Les colorations par le Gram, le PAS et le Grocott permettent de visualiser l'agent infectieux dans les vaisseaux et le derme.

### 3. Les vasculites à ANCA

Ces vasculites à ANCA (anticorps anticytoplasme des neutrophiles) regroupent la granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener), la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (angéite de Churg et Strauss) et la polyangéite microscopique. Dans cette dernière, l'atteinte histologique est proche d'une vasculite leucocytoclasique. Dans les deux premières, l'image histologique la plus caractéristique est celle d'un granulome nécrosant extravasculaire où l'infiltrat histiocyttaire, neutrophilique et éosinophilique entoure des plages de nécrose violacée du collagène (fig. 4). Ce granulome nécrosant s'associe ou non à une vasculite nécrosante neutrophilique ou granulomateuse.

### ■ Périartérite noueuse

Il s'agit d'une vasculite systémique des vaisseaux de moyen calibre. L'atteinte cutanée peut être isolée, se traduisant par un livédo, des nodules douloureux, un purpura infiltré pouvant évoluer vers la nécrose et l'ulcération. Sous le microscope, il s'agit d'une atteinte d'un vaisseau de moyen calibre siégeant dans le derme profond ou l'hypoderme. La paroi vasculaire est le siège d'une nécrose fibrinoïde avec rupture de la limitante élastique interne. L'infiltrat pariétal et péri-vasculaire est polymorphe, contenant des polynucléaires neutrophiles (fig. 5). La lumière peut être oblitérée par une thrombose. Le diagnostic de périartérite noueuse (PAN) exige une biopsie de bonne taille emportant l'hypoderme ainsi que plusieurs niveaux de coupe en raison de son caractère segmentaire.

## ■ Artérite maculeuse lymphocytaire

Pour certains une entité à part, pour d'autres (les plus nombreux) une variante ou un stade évolutif particulier de la PAN, l'artérite maculeuse lymphocytaire se traduit par un livédo non infiltré sans nodule, se voyant surtout aux membres inférieurs chez une femme jeune. Comme dans la PAN, l'atteinte segmentaire concerne un vaisseau de moyen calibre situé dans le derme profond. La nécrose éosinophile hyaline est circonférentielle, sous-intimale, sans rupture de la limitante élastique interne, et l'infiltrat est lymphocytaire sans neutrophiles (**fig. 6**).

## ■ Maladie de Horton

La maladie de Horton est une vasculite des gros vaisseaux dont le diagnostic histologique est souvent confirmé par la biopsie de l'artère temporale. Il s'agit d'une panartérite segmentaire et focale à cellules géantes. La paroi est le siège d'une nécrose, d'une fibrose et d'un infiltrat de cellules plurinucléées. Il existe une rupture de la limitante élastique interne.

## ■ Les vasculopathies oblitérantes

Elles peuvent être thrombosantes ou emboliques.

### 1. Vasculopathies thrombosantes

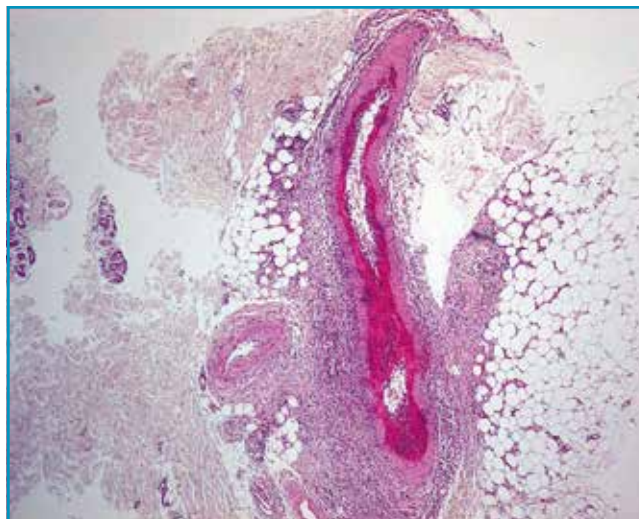
>>> La **coagulopathie vasculaire disséminée (CIVD)** est le modèle du purpura par vasculopathie thrombosante. Le purpura est brutal, confluent en plaques ecchymotiques évoluant vers la nécrose. Sur toute la hauteur du derme et de l'hypoderme, les vaisseaux quelle qu'en soit la taille sont oblitérés par un thrombus fibrineux sans réaction inflammatoire. L'épiderme et les annexes sont le siège d'une nécrose ischémique.

>>> La même image histologique se voit lors des **déficits congénitaux ou acquis en protéine C, dans les nécroses aux anti-vitamines K, dans le purpura fulminans**.

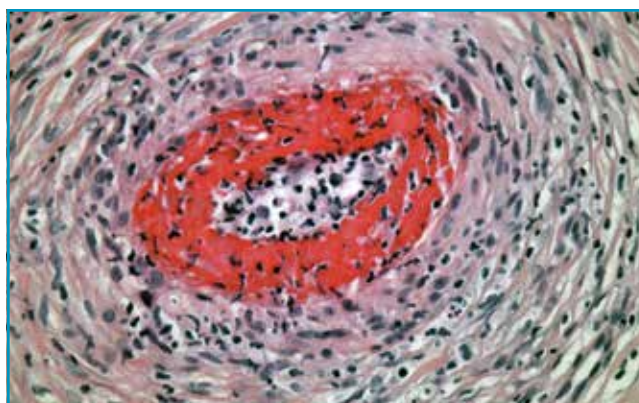
>>> Au cours des **cryoglobulinémies monoclonales, des syndromes des antiphospholipides**, la vasculopathie thrombosante prédomine sur les capillaires en s'accompagnant d'une discrète réaction inflammatoire lymphocytaire (**fig. 7**).

### 2. Vasculopathies emboliques

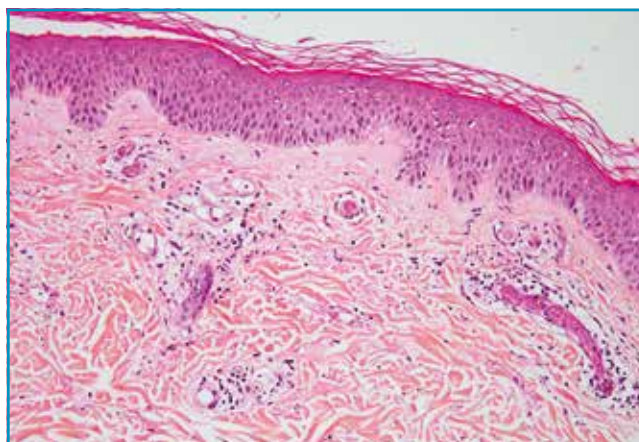
Les **embolies de cholestérol** sont la cause la plus fréquente. Les lésions livédoïdes des extrémités parfois ulcérées sont évocatrices, surtout dans le contexte d'une exploration endo-artérielle, d'un traitement anticoagulant. Les artérioles du derme profond et de l'hypoderme sont oblitérées par des amas



**Fig. 5:** PAN. Nécrose fibrinoïde de la partie interne de la média avec infiltrat péri-vasculaire polymorphe.



**Fig. 6:** Artérite maculeuse lymphocytaire. Anneau concentrique de nécrose et infiltrat périvasculaire lymphocytaire.



**Fig. 7:** Vasculopathie thrombosante. Petits capillaires dermiques oblitérés, absence de réaction inflammatoire.

## Confrontation anatomoclinique

de fibrine au sein desquels on note des empreintes lancéolées correspondant à des cristaux de cholestérol (**fig. 8**).

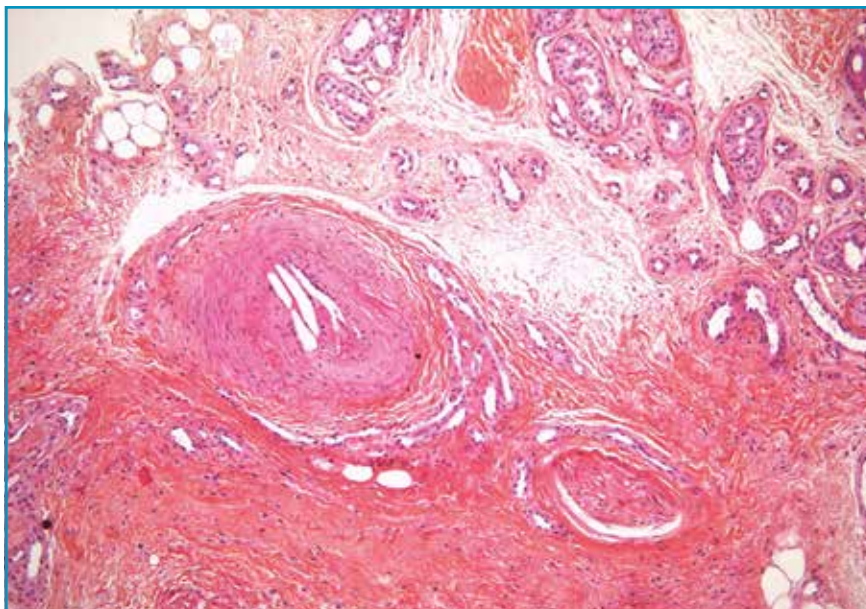
### Le syndrome de Sneddon

Il se caractérise par un livédo ramifié, étendu sur les membres inférieurs et le tronc chez une femme jeune et précède les accidents ischémiques cérébraux le plus souvent rencontrés dans ce syndrome. Le diagnostic histologique est difficile car l'atteinte artériolaire est focale dans le derme profond. Elle se traduit par un épaissement fibreux sous-endothélial non inflammatoire sans rupture de la limitante élastique interne.

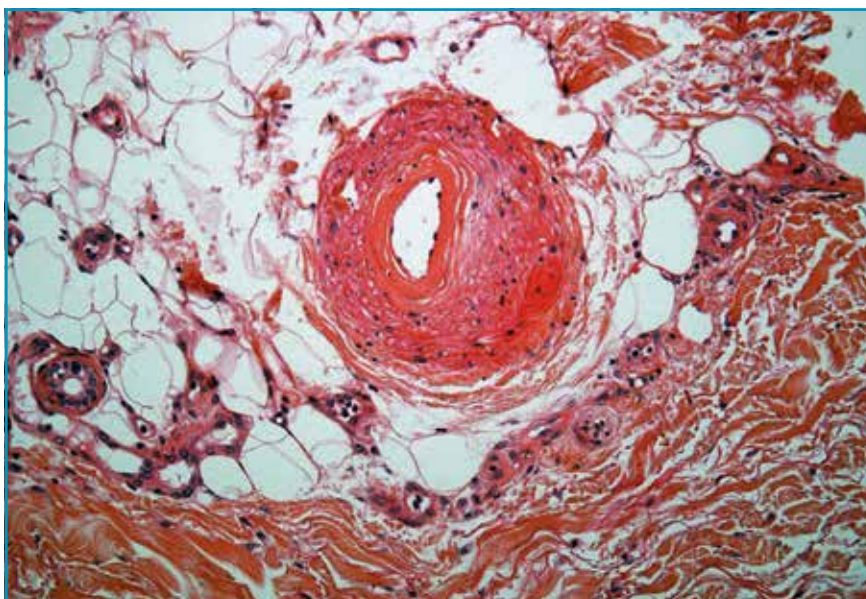
### Les angiodermites nécrosantes et les vasculites livédoïdes

>>> **L'angiodermite nécrosante** se présente sous la forme d'une ulcération très douloureuse de taille variable, de couleur violacée, siégeant sur la jambe. Son installation brutale est favorisée par le diabète, l'hypertension artérielle et l'artérite des membres inférieurs. Les signes histologiques caractéristiques se situent dans le derme, nécessitant une biopsie de bonne taille et suffisamment profonde. Les vaisseaux de petit et moyen calibre comportent une fibrose hyaline sous-endothéliale. Les capillaires de surface peuvent être le siège d'une microangiopathie avec épaissement de leur paroi. Le derme est par ailleurs le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe, en particulier en regard des ulcérations (**fig. 9**).

>>> **La vasculite livédoïde** est un tableau anatomoclinique associant dans les régions malléolaires un purpura, des ulcérations de petite taille douloureuses, bordées d'un érythème violacé et cicatrisant en laissant une cicatrice stellaire blanche. Au microscope, les capillaires sont entourés de fibrose. Au maximum, ils sont totalement fibrosés et thrombosés.



**Fig. 8 :** Embolies de cristaux de cholestérol. Empreintes lancéolées optiquement vides au sein d'un thrombus vasculaire.



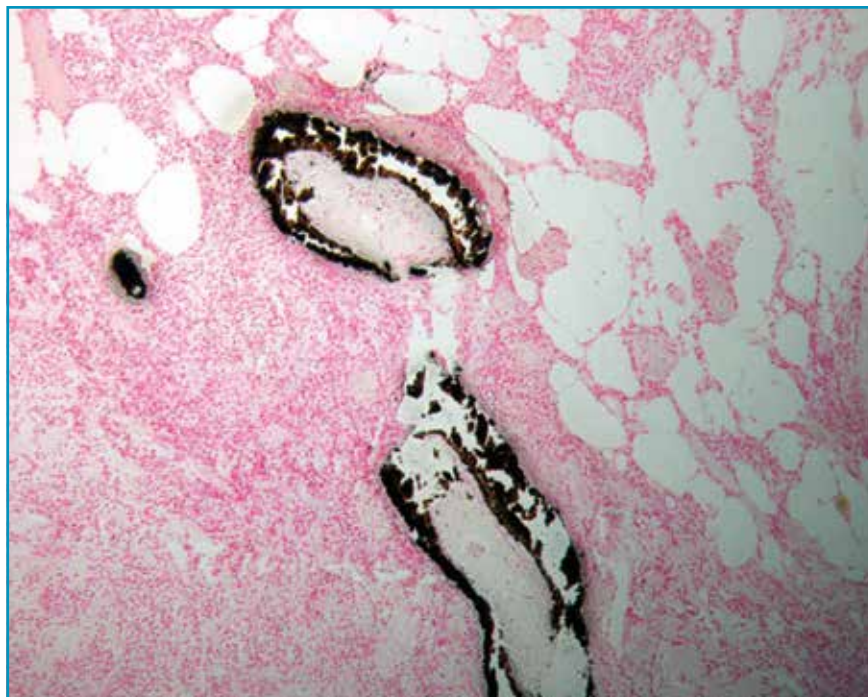
**Fig. 9 :** Angiodermite nécrosante. Épaississement fibrohyalin pariétal.

### Les calciphylaxies

Cette artériopathie calcique survient chez l'insuffisant rénal et se présente sous la forme d'un livédo douloureux évoluant vers la nécrose. Les veinules et artérioles du derme et de

l'hypoderme sont le siège de dépôts calciques apparaissant de couleur violacée sur la coloration standard. On peut mieux les visualiser, surtout lorsqu'ils sont discrets, par la coloration de Von Kossa qui les souligne en noir (**fig. 10**).



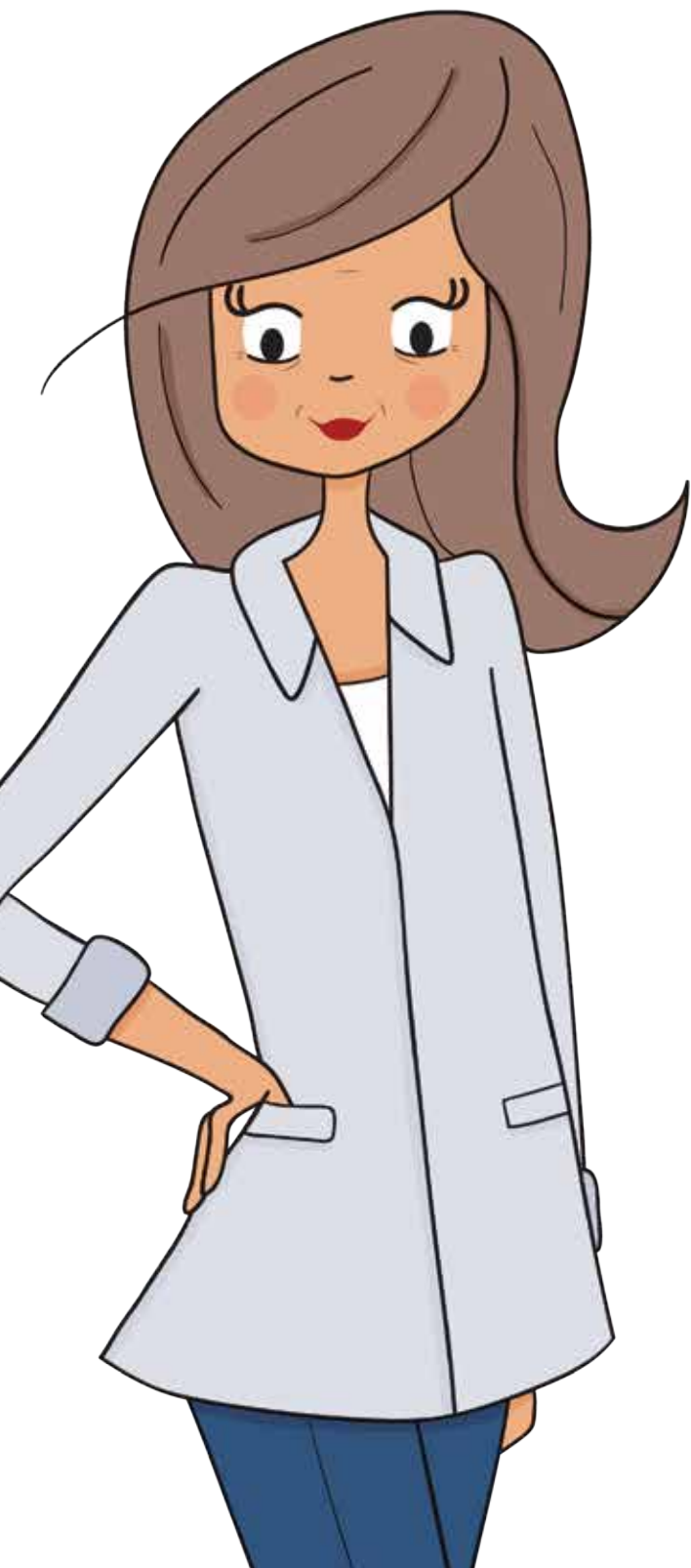


**Fig. 10 :** Calciphylaxie. Coloration de Von Kossa colorant en noir les dépôts calciques des parois vasculaires.

## ■ Conclusion

On le voit, les maladies inflammatoires et oblitérantes des vaisseaux cutanés sont nombreuses, de diagnostic parfois difficile. La biopsie cutanée est indispensable à leur classification précise. Dans nombre de situations, elle doit être large et profonde jusqu'à l'hypoderme. Le choix du site de la biopsie doit être réfléchi et n'est pas toujours simple. Lorsque les lésions sont ulcérées, la biopsie doit se faire en fuseau, emportant une partie de l'ulcération et sa bordure. Lorsqu'il s'agit d'un livédo, il n'y a toujours pas de consensus (biopsie sur la maille, au centre de la maille ?). Dans tous les cas, le résultat histologique est à interpréter en tenant compte de la présentation clinique, de l'évolution et des signes biologiques et systémiques associés.

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



# METO Ject<sup>®</sup> Stylo

méthotrexate  
50 mg/ml

*Intensément METO,  
Résolument PATIENT*

METOJECT<sup>®</sup> Stylo,  
est indiqué dans  
le traitement des formes  
modérées à sévères  
du psoriasis chez  
les patients adultes  
candidats à un traitement  
systémique\*



- METOJECT<sup>®</sup> solution injectable en stylo prérempli à une concentration de 50 mg/ml (7,5 mg/0,15 ml ; 10 mg/0,20 ml ; 12,5mg/0,25 ml ; 15 mg/0,30 ml ; 17,5 mg/0,35 ml ; 20 mg/0,40 ml ; 22,5 mg/0,45 ml ; 25 mg/0,50 ml ; 27,5 mg/0,55 ml ; 30 mg/0,60 ml)

\*Liste I. Remb. Sec.Soc. à 65 %. Agrée coll.

**medac**

Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).  
Veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit disponible sur la base de données publique des médicaments :  
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>.